

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

45

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

SOUTENUE

devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1933,

PAR

Robert R. KERGUNTUL

Vétérinaire auxiliaire au 4^e chasseurs d'Afrique

né le 9 Novembre 1908 à Yvetot (S. Inf).

La greffe des tumeurs malignes
entre espèces animales distinctes

Ses difficultés et les éléments biologiques du problème

ETUDE CRITIQUE

Travail du Laboratoire du Dr PEYRON
(Institut Pasteur de Paris)

Président : M. MAUCLAIRE, professeur à la Faculté de médecine;
Assesseurs : MM. PETIT | professeurs à l'École Nationale Vétéri-
ROBIN | naire d'Alfort.

EDITIONS

DE LA REVUE DE PATHOLOGIE COMPAREE ET D'HYGIENE GENERALE
7, RUE GUSTAVE-NADAUD, PARIS (16^e)

1933

卷五

ANNÉE 1933

N° 45

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

SOUTENUE

devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1933,

PAR

Robert R. KERGUNTUL

Vétérinaire auxiliaire au 4^e chasseurs d'Afrique

né le 9 Novembre 1908 à Yvetot (S. Inf).

La greffe des tumeurs malignes entre espèces animales distinctes

Ses difficultés et les éléments biologiques du problème

ETUDE CRITIQUE

Travail du Laboratoire du Dr PEYRON
(Institut Pasteur de Paris)

Président : M. MAUCLAIRE, professeur à la Faculté de médecine;
Assesseurs : MM. PETIT } professeurs à l'École Nationale Vétéri-
ROBIN } naire d'Alfort.

EDITIONS

DE LA REVUE DE PATHOLOGIE COMPAREE ET D'HYGIENE GÉNÉRALE
7, RUE GUSTAVE-NADAUD, PARIS (16^e)

1933

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles-Vétérinaires

P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques	BRESSOU
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique, médecine opératoire, obstétrique.	LESBOUYRIES
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET
Histologie et embryologie, anatomie pathologique, autopsies	PETIT
Zootéchnie et économie rurale.	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	) HENRY) et SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN.
MOUSSU (R.)
GORET

MM. VALADE
BRION
BERTHÉLON

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MA FAMILLE

A MES MAÎTRES
de l'Ecole d'Alfort

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR MAUCLAIRE
membre de l'Académie de Médecine

A M. LE PROFESSEUR ROUX
Membre de l'Institut

En témoignage de reconnaissance pour l'appui
et la direction scientifique que j'ai trouvés
à l'Institut Pasteur.

A M. LE PROFESSEUR PEYRON
de l'Université d'Aix-Marseille et de l'Institut Pasteur

Qui a bien voulu nous accueillir dans son
laboratoire et nous guider de ses conseils.

INTRODUCTION

Depuis près d'un siècle la greffe ou l'inoculation du cancer entre espèces animales distinctes et en particulier de l'homme aux animaux de laboratoire, a fait l'objet d'innombrables tentatives. Contrairement aux espérances ou à l'opinion des expérimentateurs, elles étaient toujours restées négatives, du moins jusqu'à ces dernières années. En fait c'est seulement depuis l'ère biologique ou expérimentale de l'étude du cancer ouverte entre 1905 et 1910 par les greffes néoplasiques entre animaux de même espèce, qu'on a pu comprendre les raisons de ces échecs répétés. De nombreuses recherches ont en effet réussi à partir de cette époque à élucider de façon satisfaisante les stades et le mécanisme de ces homogreffes néoplasiques. Au début elles portèrent presque exclusivement sur l'épithéliome mammaire de la souris qui constitue pour cette étude un objet de choix. Or ces données ont été des plus utiles pour pouvoir interpréter les résultats négatifs des greffes néoplasiques hétérogènes. En effet les phénomènes de régression et d'immunité spontanée ou provoquée paraissent, dans les auto comme dans les hétérogreffes déterminés en partie par des facteurs de même ordre.

Plus récemment l'étude du système réticulo-endothélial (S. R. E.) est venue apporter dans la question des données nouvelles et importantes dont l'interprétation toutefois n'est pas encore définitive. En somme le bilan des greffes néoplasiques hétérogènes est encore des plus restreints, car nous allons voir que les cas positifs restent exceptionnels et même discutables. Toutefois les cas négatifs eux-mêmes n'en présentent pas moins dans certains cas un grand intérêt lorsqu'on les confronte avec l'ensemble des données de la pathologie expérimentale et comparée des tumeurs.

Nous devons le sujet de cette étude à M. le Professeur PEYRON qui s'intéresse spécialement à la question. Il a fait récemment sur le rat, avec son collaborateur M. NEBENZAHL, en utilisant les métastases d'un mélanome humain, une tentative restée négative comme on pouvait s'y attendre ; cependant dans ce cas les conditions étaient exceptionnellement favorables comme on le verra plus loin. Cet échec tend à confirmer que la barrière opposée par la spécificité des tissus, n'est pas près d'être rompue, du

moins entre espèces aussi éloignées que l'homme et les rongeurs. Il nous a paru intéressant, à propos de cette nouvelle tentative expérimentale, d'apporter une mise au point de la question et de tenter de dégager le rôle respectif des divers facteurs en jeu.

En fait nous ne nous dissimulons pas qu'elle représente le simple exposé préliminaire d'une question dont l'étude méthodique à peine ouverte révèle chaque jour la complexité croissante. Jusqu'ici les investigations même les plus récentes n'ont pas tenu compte de l'ensemble des facteurs biologiques divers que nous avons essayé de grouper ici. Les monographies des zoologistes et physiologistes cités plus loin laissent ordinairement de côté, tout ce qui touche aux tumeurs comme étranger à la biologie ou à l'embryologie générales, ce qui est inexact. D'autres, se bornent à reproduire des données anciennes superficielles ou même fausses, ce qui est encore plus regrettable. C'est le cas de l'ouvrage, par ailleurs excellent de M. MAY sur la transplantation animale (GAUTHIER-VILLARS 1932). Les divers problèmes d'embryologie et de physiologie expérimentales y sont très clairement exposés par l'auteur que ses nombreuses recherches personnelles ont spécialisé dans la question ; mais le chapitre XV consacré à la greffe des tumeurs est manifestement insuffisant à la fois dans son exposé et dans les indications bibliographiques. Ces omissions à la rigueur excusables si elles ne concernaient que la pathologie (étiologie, thérapeutique, etc) portent au contraire sur des données de biologie expérimentale d'un intérêt majeur pour la physiologie générale des greffes. Ainsi par exemple les études fondamentales de l'Institut anglais du Cancer, en particulier sur la stroma-réaction ne sont même pas mentionnées dans un historique reproduisant par ailleurs des travaux anciens d'intérêt secondaire.

Même omission complète encore plus inattendue ici des études récentes sur la génétique des greffes. Et enfin au chapitre XIV consacré aux essais de production de tumeurs à l'aide de tissus embryonnaires, les importantes recherches du Pr ASKANAZY de Genève qui sont peut-être les seules méritant d'être retenues sont simplement énumérées et noyées dans une série d'études de valeur secondaire ou discutable.

Dans cette revue critique nous allons au contraire essayer de montrer que le problème des greffes [homo ou hétérogreffes] touche à la fois à l'embryologie générale et à l'étude des tumeurs. Il serait impossible à résoudre si l'on s'obstinait à maintenir, comme on l'a fait si longtemps des cloisons étanches entre ces deux disciplines.

Division du travail

Le chapitre I est consacré à l'historique des diverses tentatives qu'il groupe en trois périodes.

a) Période initiale ou pré-biologique de l'étude du cancer (jusqu'en 1905)

b) De 1905 à 1920. Développement de nos connaissances sur les homogreffes néoplasiques (souris et rat) les phénomènes d'immunité et de résistance, spontanée ou provoquée.

c) Depuis 1920. Notions nouvelles relatives au système réticulo-endothélial d'une part et à l'étude expérimentale des tumeurs chez les oiseaux d'autre part.

Chapitre II. Etude des évolutions cellulaires dans les homogreffes néoplasiques. Notion fondamentale de la stroma-réaction, comparaison des phénomènes de régression et d'immunité spontanée ou provoquée, application de ces données à l'étude des greffes hétérologues.

Chapitre III. Rappel de quelques notions essentielles de biologie générale sur les greffes de tissus normaux embryonnaires ou adultes.

Chapitre IV. Etude des greffes hétérologues dans divers cas où l'immunité est absente ou peu marquée.

a) Greffes dans les membranes de l'œuf de tumeurs de mammifères.

b) Greffes intra-cérébrales.

c) Greffes sur des animaux préalablement traités par les rayons X.

Chapitre V. — Le système réticulo-endothélial et ses réactions au cours des greffes hétérologues.

Chapitre VI. — L'immunité envisagée du point de vue sérologique ou humoral dans les greffes hétérogènes. Rôle discuté des éléments lympho-conjonctifs dans les réactions de défense.

Cet ensemble de données va nous permettre d'aborder l'étude synthétique qui fait l'objet des chapitres suivants.

Chapitre VII. — Il expose les criteriums biologiques et histologiques d'une greffe hétérologue positive, discute et groupe suivant leur valeur les cas récents de la littérature.

Chapitre VIII. — Considérations générales sur les difficultés techniques, le choix des méthodes et les causes d'erreur dans l'étude des greffes hétérologues, ainsi que sur leur intérêt pour le problème du cancer.

CHAPITRE I

Historique des tentatives de greffes hétérologues

1^{re} période

Nous l'ouvrons seulement avec le mémoire de Peyrilhe qui entreprit ses investigations en 1773 à l'occasion d'une question proposée par l'Académie de Dijon. Malgré son opinion ses résultats étaient en réalité négatifs, et DUPUYTREN en tira la conclusion que le cancer n'était pas contagieux.

Dans la première moitié du XX^e siècle les tentatives expérimentales se multiplièrent sur des animaux divers, on parlait alors d'*inoculation et non de greffe*, la distinction biologique des deux processus n'étant pas encore soupçonnée ; d'autre part l'étude de la pathologie comparée n'était pas encore ouverte et on utilisait presque exclusivement des tumeurs humaines introduites sous la peau des animaux par des procédés divers (incision au bistouri, au trocart). Le chien, souvent employé au début, fut bientôt abandonné en raison des échecs habituels, qui aujourd'hui sont encore la règle chez cet animal, même pour les tentatives de *greffes homologues, en raison de la diversité de races*.

Ensuite on utilisa les lapins et les cobayes ; mais on retint surtout les rats qui donnent en effet de fausses apparences de greffes liées à la rapidité et la persistance de réactions sarcomatiformes de son tissu conjonctif. Il ne saurait être question de rapporter les innombrables tentatives ainsi poursuivies et nous nous bornerons à citer celles qui ont donné lieu à des discussions où à des interprétations présentant un intérêt particulier.

LANGENBECK en 1840, après inoculation dans la veine jugulaire d'un gros chien, de suc cancéreux de tumeur encéphaloïde provenant de l'humérus d'un jeune garçon, crut observer quelques tumeurs dont les cellules étaient semblables à celles injectées.

tées. Mais VIRCHOW critiqua ces résultats, les faits restant douteux et les caractères histologiques imprécis.

FOLLIN et LEBERT (1867) répétèrent ces expériences en injectant le suc d'une masse cancéreuse axillaire (récidive d'un cancer du sein) dans la veine jugulaire droite d'un chien. Ils trouvèrent, 14 jours après, comme dans l'expérience de LANGENBECK, de petites tumeurs pulmonaires qui leur parurent formées par des agglomérations de cellules cancéreuses, d'autres existaient dans le foie et les parois du cœur.

KLENCKE (1843) crut avoir un résultat positif après inoculation d'un mélanome au cheval et au chien.

LEGROS fit quelques tentatives sur des lapins en suivant la même méthode que LANGENBECK, mais ces animaux mouraient toujours immédiatement après l'injection (par embolie pulmonaire probablement).

BILLROTH (1867). Carcinome humain au chien. Echec.

LEBERT et WYSS. (1867) Emulsion de sarcome au lapin : échec idem.

O. WEBER (1859) Carcinome du maxillaire supérieur, injections intra-veineuse et sous-cutanée à un chien. Dès le 5^e jour petits nodules à l'endroit de l'inoculation qui atteignirent par la suite la grosseur d'un poing d'homme, la résorption spontanée entraîna la mort de l'animal.

GOUJON (Thèse Paris 1866) considère comme des tumeurs les réactions inflammatoires locales et ganglionnaires obtenues chez le rat à l'aide de tumeurs humaines diverses.

QUINQUAUD, 36 jours après inoculation du cobaye trouve des masses miliaires dans les poumons, le foie avec des éléments cellulaires qui lui paraissent identiques à ceux du tissu inoculé.

KLEBS, Essais infructueux chez le rat, aussi bien après injection intra-péritonéale qu'après ingestion.

Echecs idem de FISCHL DE PRAGUE (1892) chez le rat avec des tumeurs diverses parmi lesquelles un mélanosarcome (inoculation en des points divers : peau, dans le péritoine etc.).

DUPLAY et CAZIN (1872) signalent des résultats également négatifs chez le lapin, le cobaye, le chien ; résorption complète du fragment greffé.

(Etude d'ensemble, in thèse Cazin Paris 1896).

FRANCOTTE et de RECHTER (Acad. de Méd. de Bruxelles 1892). Inoculation à des souris de suc cancéreux, ensuite élimination du membre et à la place apparition de tumeur ayant à l'examen histologique l'apparence d'un carcinome.

LANZ (1891) dit avoir publié le premier cas de mélanosar-

come inoculé avec succès à un cobaye. Il injecta quelques gouttes d'une émulsion d'un mélanosarcome dans la rate d'un chien. L'animal se cachectisa et mourut au bout d'un mois et demi.

A l'autopsie, masses noires à l'endroit de l'injection ainsi que dans le tissu sous-cutané, le péritoine et la rate, le foie, les poumons l'intestin, le rein et l'épicarde. Le même auteur inocula également dans l'œil de quelques lapins une tumeur méningée. Quatre mois après, tumeur à évolution rapide dans l'autre œil. A l'autopsie, tumeur de l'orbite, nombreux nodules dans les poumons, les reins et le péritoine, mais qui seraient une réaction parasitaire de l'endothélium du péritoine.

Le professeur FIRKET (Acad. de Belgique 1892), dégagea le bilan purement négatif de ces divers essais.

Dans les années suivantes la discussion reprend à propos des expériences lyonnaises de MAYET qui injectait dans la veine auriculaire du lapin des extraits aqueux néoplasiques.

BOINET (1894) après 40 inoculations intra-péritonéales de l'homme aux animaux (rats, cobayes et lapins) crut obtenir quelques résultats positifs par voie cutanée.

VON BAMBECKE (1895) Idem, par injection au lapin de mélanosarcome et sarcome humain. BOSC (1898) nombreux essais, crus à tort positifs sur des animaux divers (lapins, cobaye, chien) on y reviendra au chapitre VIII. REALE (1902). Greffe sous-cutanée à un lapin de sarcome humain (hémorragique). Le greffon reste d'abord silencieux mais deux ans après il atteint la taille d'un marron : structure d'endothéliome ou de lympho-sarcome, différente du matériel original implanté. REALE attribue cette déviation de la structure à l'influence du nouveau milieu.

DAGONET (1903) injecta dans le péritoine du rat une solution aqueuse d'une adénopathie cancéreuse broyée (récidive du cancer du pénis). L'animal meurt 15 jours après : à l'autopsie noyaux dans l'épiploon, le foie, la rate. Histologiquement on retrouve l'épithélioma pavimenteux et l'auteur conclut à la transmissibilité.

DAGONET et MAUCLAIRE (1903). Nouvel essai. Cancer du rectum greffé dans le péritoine et le tissu sous-cutané d'un rat blanc. Développement d'une grosse tumeur qu'on greffe de nouveau après 6 semaines et qui d'après les auteurs offrait l'apparence d'un carcinosarcome.

FISCHER (1904) après inoculation de fragments de sarcome malin à divers animaux (lapins et cobayes) dans la cavité péritonéale aurait obtenu de petites tumeurs dont il reconnut lui-même la nature inflammatoire et la résorption intérieure.

GAYLORD. (1905) Carcinome (chien et cobaye). Chez le chien nombreux petits nodules dans le foie, chez le cobaye, nodules carcinomateux dans le poulmon.

LEWIN revisant ces divers cas conclut que chaque fois qu'il s'agit du péritoine les masses tumorales observées n'étaient autre chose que le résultat d'une réaction inflammatoire, c'est-à-dire d'un granulome.

ROUX et METCHNIKOFF (1903) après inoculation d'un fragment de mélanosarcome dans la chambre antérieure de l'œil et sous la peau d'un jeune chimpanzé n'obtiennent qu'un résultat négatif.

VON HANSEMAN (1905) après avoir échoué lui-même, insiste sur la facilité avec laquelle le péritoine forme des réactions inflammatoires.

Il considère les tumeurs de JURGENS et le carcinosarcome de DAGONET comme de simples granulomes inflammatoires.

LEWIN. Cancer ovarien à évolution rapide dans la cavité abdominale d'un chien. Trois semaines après l'animal sacrifié montrait dans la cavité abdominale une tumeur grosse comme un petit doigt, et de petits nodules multiples dans le péritoine. Ces nodules furent transplantés avec succès jusqu'à la 3^{me} génération. Mais l'auteur souligne que malgré l'apparence il ne s'agit pas d'un carcinome.

A. STRICKER. Chien, chat, lapin, rat et souris. Résultats complètement négatifs.

LÉO LÖEB (1901-1902) Echec idem (du rat au cobaye).

HERZOG (1902). Echec, homme à lapin. Injection de macération et de filtrat.

Deuxième période

A partir de 1905 la question de la greffe hétérologue entre dans une phase nouvelle. Elle va en effet bénéficier des notions fondamentales apportées sur le mécanisme de l'homogreffe des tumeurs épithéliales de souris par les études de l'Institut anglais du Cancer (BASHFORD, MURRAY, CRAMER) et qui seront résumées plus loin.

Elles mettent en évidence la multiplication exclusive des cellules épithéliales du greffon *contrastant avec la régression des éléments du stroma* progressivement remplacés par ceux de l'hôte. Cette stroma-réaction suivie heure, puis jour par jour traduit l'action morphogène exercée par l'épithélium sur le stroma, et

elle reste identique pour une tumeur donnée. On peut donc distinguer par les caractères fixes de leur stroma les diverses variétés d'épithéliomes de souris (tumeur hémorragique, tumeur à stroma fibreux etc...) En même temps on constata que si les tumeurs greffées se propagaient assez facilement (pourcentage de 40 à 90 %) la greffe d'une tumeur spontanée restait plus difficile ; son succès était beaucoup plus certain si l'on procédait d'abord à une autogreffe sur l'animal porteur. On établit de même le rôle de divers facteurs (race, nourriture) qu'il suffit de rappeler ici.

Parallèlement à cette analyse biologique de la stroma-réaction dans l'homogreffe, de nouvelles études de l'Institut anglais du Cancer (RUSSEL, DA FANO, WOGLOM) allaient également apporter les premières notions sur la résistance provoquée vis-à-vis de la greffe. Elles établirent les analogies de son mécanisme avec celui de la régression spontanée des tumeurs et ouvrirent un mouvement scientifique qui depuis lors s'est considérablement étendu (études de MURPHY sur le rôle du lymphocyte etc...)

Cette série d'études sur l'auto et l'homogreffe, la résistance et l'immunité allait introduire des éléments nouveaux dans la critique de l'hétérogreffe et déblayer le fatras des observations anciennes de la période prébiologique du cancer. Il faut souligner ici l'effort soutenu du pathologiste américain WOGLOM dans l'orientation rationnelle de cette question difficile. Il a apporté dans sa monographie initiale sur le cancer expérimental (1913), dans sa Revue récente [1928, in *Cancer Review*] sur l'immunité et la greffe et dans la série de ses analyses du *Journal of Cancer Research*, un esprit critique pénétrant et il a ainsi contribué à écarter les obscurités ou les confusions régulièrement introduites dans cette étude par des auteurs peu familiarisés avec la pathologie expérimentale des tumeurs.

C'est pourquoi à partir de cette époque on peut constater que les essais nouveaux deviennent de plus en plus rares et les résultats presque toujours négatifs. Voici le bilan des tentatives faites de 1908 à 1920.

1° *Greffes d'homme à animal.*

RONDONI (1913) Résultats négatifs

NASSETTI (1913) Souris à rat, id. revue critique excellente

KEYSSER (1920) Sera discuté plus loin.

KIYONO et SUEYASU (1918), KIYONO et TSUJI (1918). 46 tumeurs humaines à des rats, souris) concluent que le sarcome serait plus facile à greffer que le carcinome.

D'autre part Kiyono et Stevenson (1918) ont obtenu sur les poules des résultats négatifs.

Jobling (1910) a tenté sans succès sur des macaques, des souris et des rats, la greffe d'un embryome dermoïde de l'ovaire (jeune fille de 14 ans). Il utilisa de petits nodules métastatiques prélevés sur la séreuse péritonéale au cours d'une nouvelle intervention pour récidive. Ils présentaient, fait intéressant, une structure polymorphe (formations épithéliales, cartilage, muscle). On fit des greffes abdominales sous cutanées ; au 9^e jour le greffon fut transplanté à de nouveaux macaques ; on pratiqua d'autre part des examens histologiques à divers intervalles. D'une façon générale ces greffons ne se développèrent que chez les singes (volume maximum au 8^e jour, parfois triplé ou quadruplé). La résorption fut immédiate chez les souris et les rats, plus lente chez les singes, les formations épithéliales disparurent les premières, le cartilage persistant parfois jusqu'au 16^e jour.

2^o Greffes inter-animales.

Beaucoup plus nombreux ont été les essais de greffes entre animaux domestiques et animaux de laboratoire.

Gussio (1912) Sarcome de rat à des souris, chats, lapins et chiens. Echec.

Strauch (1913) Cancer de souris à lapin, (nature de la tumeur douteuse). Granulome probable.

Buerger (1914). Sarcome de Rous à des rats, pigeons, oies, canard ; échec

Brancati (1912). Greffes de l'homme aux animaux et entre divers animaux de laboratoire échec

Bullock et Rohdenburg (1918) — id : échec.

Lambert (1911) essaie de rompre l'immunité. Ces derniers notent la persistance parfois prolongée du greffon épithélial sans signes très marqués de dégénérescence. Ils en préparent un exemple à propos d'une greffe d'épithéliome du rat chez la souris extirpé au 54^e jour. Ils soulignent également que la splénectomie n'a pas permis de triompher de l'immunité d'espèce, Lambert (1911) naturelle par une parabiose souris-rats. Il obtient ainsi une augmentation de la période d'accroissement qui passe de 10 à 17 jours.

Piantoni (1914) aboutit aux conclusions suivantes :

a) l'absence de thyroïde rend souris et rats moins susceptibles au cancer humain ;

b) l'absence de thymus augmenterait chez les jeunes rats la susceptibilité ;

c) l'absence de la rate augmenterait d'abord la susceptibilité

mais ensuite les animaux réagissent de la même façon que les animaux non opérés.

FUNK (1915-16). Greffe du chondrome de souris à des rats préalablement nourris avec cette tumeur. Il a ainsi obtenu trois générations en 5 semaines, mais en réalité ses greffes aboutissaient toujours à la résorption. Toutefois ces études de FUNK ont été les premières à *rechercher une modification préalable du terrain biologique* pour faciliter la réussite de la greffe hétérogène.

HENGER (1913) greffe un sarcome de souris dans l'œil d'animaux de cobayes, lapins et rats. Ces derniers montrèrent seuls des apparences de succès, transplantation pendant trois générations.

HAPPE. Greffe de sarcome de rat dans les yeux d'un lapin ; apparence de métastases pulmonaires et rénales.

WOGLOM (1914-15). Etude beaucoup plus importante en raison de la vérification méthodique des faits. Greffe de sarcome de souris dans l'œil de 83 rats : aucune greffe positive, alors que sur les 54 souris de contrôle 49 développèrent la tumeur.

ACCONCI (1917). Greffe de sarcome et d'épithéliome de souris sur des cobayes ou des lapins nouveau-nés ; échec.

KELLING (1913) cherchant à produire des embryomes expérimentaux par greffe de tissu embryonnaire de poulet sur des pigeons et des chiens a obtenu ainsi la formation de tumeurs volumineuses persistant pendant plusieurs mois. Il prépare la poule destinée à fournir les embryons par des injections préalables de sérum de chien et il injecte d'autre part du sérum de poule au chien qui recevra la greffe. Dans ces conditions il aurait obtenu dans un cas une tumeur du volume d'une prune dans le péritoine du chien au 45^m jour (cartilage, épiderme, corps thyroïde etc...)

Troisième période (1920 à nos jours)

Elle correspond à un mouvement scientifique, sinon nouveau, du moins beaucoup plus actif en ce qui concerne les facteurs généraux de résistance de l'organisme, contre la greffe. Le rôle de la rate et du système réticulo-endothélial passe au premier plan. Si cette notion n'a pas été à proprement parler le point de départ des expériences nouvelles de greffes hétérologues, on peut néanmoins dire que la critique de leurs résultats ne saurait être faite sans tenir compte de ces dernières.

On peut classer les essais moins nombreux de cette période en trois groupes :

1^o Greffe hétérologue de l'homme à l'animal

A. Au singe.

1^o TROISIER (1930) (voir plus loin chapitre VII) 2) VORONOF et ALEXANDRESCO (1931) ont apporté une contribution des plus importantes en raison du grand nombre des animaux dont ils ont disposé et de l'esprit critique dont témoigne leur mémoire. Ils reconnaissent en effet, après l'examen de nombreuses pièces, qu'ils n'ont pas pu réaliser une véritable greffe. De 1928 à 1931 ils ont tenté des greffes de tumeurs malignes humaines, (dont 19 cancers du sein), en se plaçant dans les conditions les plus favorables (les animaux étaient greffés et placés dans une pièce à côté de la salle d'opération). Ils ont employé pour ces essais 72 animaux, pour la plupart mâles appartenant surtout au groupe des simiens. (39 Hamadryas, 28 papions, 2 babouins) et plus rarement des anthropoïdes (2 chimpanzés). Certains de ces animaux ont été l'objet de deux et même trois tentatives successives (1). Ils pratiquèrent au total 191 greffes dans les points les plus divers : (52 sous-cutanées (aisselle, pli de l'aîne etc..) 25 intramusculaires (pectoral muscle droit de l'abdomen) 88 intraviscérales (ordinairement dans les glandes mammaires, plus rarement dans le foie, la rate, les testicules, l'ovaire) 29 dans les séreuses (péritoine, épiploon, vaginale, méninges). La technique de VORONOF et d'ALEXANDRESCO fut celle « *des greffes libres en fines lanières exposée depuis longtemps par l'un de nous pour les transplantations des glandes mammaires* ». En fait il nous paraît résulter de cette citation qu'ils ont dû utiliser des fragments beaucoup trop gros rendant inévitable les phénomènes de résorption et l'échec de la greffe. « Dans quelques cas, ajoutent-ils, nous avons essayé de modifications complémentaires, en ajoutant le blocage du système réticulo-endothélial », des injections locales au suc embryonnaire, des mélanges de substances inertes stériles (sable, coton de verre pulvérisé) ».

Ils distinguent dans leurs résultats trois groupes de faits :

1^o) *nécrose immédiate et totale* du greffon cancéreux avec élimination, absorption, sclérose ou enkystement rapide (trois à quatre semaines)

Dans ces cas on observe cliniquement dans les premiers jours après la greffe une intense tuméfaction de la région greffée avec rou-

1) Il est curieux de noter que dans cette expérimentation sur les singes, les auteurs ne paraissent pas tenir compte de l'action immunisante d'une greffe préalable. Les études sur la souris ont pourtant montré depuis longtemps qu'il faut précisément utiliser des animaux neufs pour obtenir une greffe.

geur, adénopathie régionale et signes généraux de souffrance de la part des animaux (abattement, tremblement, refus de nourriture, quelquefois diarrhée) parfois la plaie s'ouvre, une suppuration apparaît et le greffon est éliminé au cours de la première semaine.

Dans la plupart des cas ces phénomènes s'atténuent après quelques jours et après trois ou quatre semaines il ne reste plus trace de greffon : on a à peine un petit nodule dur, mobile (ici encore ces phénomènes nous paraissent liés au volume trop considérable du greffon).

Microscopiquement dès le deuxième ou troisième jour, nécrose intense et totale du greffon ; par contre le tissu de l'hôte présente une forte réaction de défense : ectasie vasculaire, néovascularisation diapédèse intense, infiltration plasmatique et leucocytaire. A la fin de la première semaine le greffon est complètement encerclé par une barrière épaisse très vasculaire, formée d'un tissu conjonctif jeune richement infiltré d'hématies, de cellules plasmatiques et surtout de leucocytes parmi lesquels prédominent les neutrophiles. [Notons dès maintenant l'identité de structure de cette zone de réaction périphérique avec celle des greffons d'épithélioma de souris en voie d'absorption qui sont étudiés plus loin]. Au bout de trois à quatre semaines on ne trouve plus trace reconnaissable du tissu transplanté, à peine une hyperplasie conjonctive, un enchevêtrement de fibres, une cicatrice fibreuse marque l'emplacement de la greffe.

2. *Résorption ou enkystement lent* (2 à 3 mois) avec conservation partielle du greffon. Les biopsies pratiquées à des intervalles divers ont montré ici dans les premiers jours une nécrobiose centrale intense avec conservation du parenchyme tumoral à la périphérie. Mêmes caractères de la zone périphérique de réaction.

Les auteurs notent que cette évolution ralentie a été observée chez des animaux antérieurement préparés, castrés, thyroïdectomisés, splénectomisés avec système réticulo-endothélial bloqué.

3. *Conservation partielle et de longue durée du greffon cancéreux* avec tendance à l'extension locale.

Ce groupe évidemment plus intéressant ne comprend malheureusement que trois cas, dont deux discutables (simple tuberculose probablement) ; le troisième est celui d'un jeune chimpanzé encore en vie, 6 mois et demi après une greffe de cancer dans la glande mammaire et qui montrait deux nodules durs, adhérents, de la grosseur d'une amande. Une biopsie intéressant les divers plans montra de nombreux noyaux épithéliomateux noyés dans une zone de réaction lymphocytaire macrophagique et fibroblastique.

Telles sont, résumées dans leurs points essentiels, les observations de VORONOF et ALEXANDRESKO qui offrent malgré leurs résultats négatifs une importance indiscutable. La description histologique malgré le caractère nécessairement concis de cette communication, montre qu'ils ont exactement interprété les disposi-

tions de leur matériel sans en tirer des déductions inexactes ou prématurées.

B. De l'homme aux petits animaux de laboratoire.

NOGAYO et WAGO (1921) n'ont pu réussir à inoculer le cancer humain au chien et au lapin, mais ils pensent que cela tenait uniquement à la méthode employée. Un traitement avec du sérum provenant de l'espèce dont on a employé la tumeur aurait probablement des résultats favorables.

HEIDENHAIN (1928-31) expérimentation méthodique et prolongée (tumeur humaine à des souris). Les résultats sont discutés plus loin.

NEVIADOMSKY (1928). Injection sous-cutanée d'un nodule de cancer humain à trois souris. Ce nodule provenait d'un cancer cutané à localisations multiples sur la tête et le tronc. Chez ces trois souris se développèrent à l'endroit de la greffe, des nodules dont la structure était selon l'auteur, analogue au cancer humain greffé. Mais les figures et la description ne sont pas démonstratives.

BLUMENTHAL et AULER (1928). 5 souris greffées avec une bouillie d'une métastase d'un mélanosarcome humain. Une tumeur de la grosseur d'une noisette qui offrait histologiquement la structure d'un sarcome s'est développée chez un animal à l'endroit de la greffe.

Les auteurs soulignent l'importance de ce cas particulier comme exemple de prédisposition, l'animal était déjà porteur d'une tumeur spontanée. Résultat négatif chez les quatre autres.

KRITSCHESWKY et RUBINSTEIN (1928) transplantent un mélanosarcome humain sur des rats et obtiennent une tumeur greffable de structure différente (myxosarcome, cas discuté plus loin).

TINOZZI (1929). A essayé sans succès de transmettre diverses tumeurs humaines à des rats et souris par des techniques diverses. Greffe sous-cutanée, injections de liquides cancéreux ascitique et pleural, d'autolysats (après deux à cinq jours d'étuve), blocage du système réticulo-endothélial etc..

DE GAETANI, après une série d'expériences méthodiquement conduites et que nous retrouverons en d'autres chapitres souligne l'échec complet de ses tentatives: (épithél. de souris à rats), même après splénectomie. Celle-ci allonge simplement le délai (10 jours au lieu de quatre) à partir duquel le greffon du rat, transféré à nouveau sur la souris, ne s'y développe plus.

FLASZEN et WACHTEL (1930) auraient après injection alcali-

nisante greffé plusieurs épithéliomes humains à des souris, (réserves et discussion apportées plus loin.)

KOSIR (1931) a essayé de transmettre une tumeur humaine à des souris grises sauvages après injection d'un caillot de sang provenant d'un cancéreux. Le sang pris dans une veine du cou-de était mis dans un tube stérile et conservé jusqu'au lendemain dans la glacière, la partie supérieure seule du caillot était employée. 28 souris ont ainsi été inoculées, 10 ont reçu en outre 7 injections au maximum de sérum du même cancéreux à des intervalles de deux à trois jours. Deux souris seulement ont développé des tumeurs représentant histologiquement une leucosarcomatose. Une tumeur analogue a été obtenue chez une autre souris qui avait reçu des injections d'un mélange de goudron et d'huile d'olive. Il paraît évident qu'il n'y a dans ces trois cas qu'une action toxique chronique provoquant une réaction du système lymphatique.

2) *Entre animaux de laboratoire.*

Beaucoup plus nombreux ont été les essais de greffe entre animaux d'espèce différente.

OKABE (1923-25) Souris-rat, échec

TWORT (1923) Montre que le sarcome de souris greffé à un autre animal persiste dans le tissu sous-cutané pendant au moins 15 jours.

NATHER (1923) greffe le cancer de souris au lapin, après avoir nourri ces derniers avec du tissu de souris. Il a ainsi obtenu plusieurs passages chez le lapin, mais il reconnaît que dans la majeure partie des cas la tumeur était infectée.

CHEORGIU (1925) greffe l'épithélioma de souris à des rats nouveau-nés quelques heures après la naissance. Il constate que ce greffon qui, chez les rats adultes, se résorbe très rapidement, persiste au contraire plus longtemps chez l'animal nouveau-né et qu'on peut ainsi l'entretenir sur le rat par des passages faits à temps.

Au premier passage la tumeur atteint son plein développement vers le 14^e jour après la greffe. La résorption commence au 16^e jour elle est complète au 20^e. Dans les passages ultérieurs sur les rats nouveau-nés les cellules cancéreuses de souris, relativement adaptées, ne commencent leur résorption qu'après trois semaines. Contrairement à ce qu'on observe dans les greffes hétérologues intracérébrales, intratesticulaires, intramusculaires ou sous-cutanés, où les leucocytes jouent un rôle essentiel dans la résorption, ces greffes faites chez le rat nouveau-né disparaissent.

traient sans réaction lymphocytaire. On pourrait admettre ici un phénomène cytolitique d'origine diastasique.

PUTNOCKY (1930) Seul cas positif à retenir ; sera envisagé spécialement plus loin. (souris à rat).

MORETTI (1931). Homme à rat. Greffe dans l'œil, soit au niveau de la chambre antérieure, soit de la vitrée. Résultat négatif.

REICHERT (1931) expérimente avec une bouillie de sarcome de poule qu'il injecte dans la cavité péritonéale de 12 rats. Il voit apparaître chez un animal au bout de 6 jours une tumeur de la grosseur d'un noyau de cerise, constituée par une capsule solide remplie d'une bouillie verdâtre qu'il considère comme une nouvelle tumeur. L'inoculation à d'autres rats d'un fragment de la capsule a donné lieu à l'apparition de tumeurs analogues. L'inoculation du contenu seul a provoqué la mort rapide des animaux (infection). L'examen de la capsule a montré qu'elle était constituée par du tissu granuleux. Une tumeur analogue a pu être obtenue sur un cobaye.

MIRVA greffe le sarcome du rat de Jensen dans le cerveau, le poumon, le foie, la rate, les reins, le muscle et le tissu sous-cutané des lapins. Du 5^e au 14^e jour il trouve un pourcentage positif élevé et une croissance active dans les reins ; par contre résultats moins favorables dans la rate et le foie, les poumons et le tissu sous-cutané.

CHAPITRE II

La Stroma-Réaction. Les réactions cellulaires dans les tumeurs en régression spontanée et au cours de l'immunité naturelle ou provoquée contre la greffe

1° La stroma-réaction dans les greffes d'épithélioma

Les études fondamentales de l'Institut anglais du Cancer (Bashford, Murray, Cramer, Russel et Woglom) ont mis en évidence : la disparition progressive du tissu conjonctif du greffon auquel se substitue un stroma nouveau (1) provenant des tissus de l'hôte (fig. 1 et 2)

1) Comme on va le voir dans les légendes des figures les auteurs de l'Institut anglais adoptent pour la terminologie des éléments lympho-conjonctifs la nomenclature de Maximow, du moins pour les polyblastes et les cellules migratrices au repos. Rappelons brièvement que dans la conception discutée de l'histologiste russe le lymphocyte représente un élément pluri potentiel pouvant donner : a) des fibroblastes ; b) des histiocytes ou cellules migratrices au repos (qui peuvent également produire des cellules migratrices ordinaires ; c) des monocytes, éléments plus volumineux à potentiel restreint et nettement différenciés en vue de la phagocytose ; d) des polyblastes : mêmes caractères fonctionnels que les précédents mais avec un amiboïsme plus marqué et de nombreuses enclaves ; ils peuvent dans le tissu scléro-cicatriciel se transformer en fibroblastes. Il y aurait deux variétés de polyblastes l'une d'origine hématogène (lympho et monocytes) l'autre d'origine histiocytaire directe. Lorsqu'à l'inflammation fait suite la cicatrisation les polyblastes redeviennent des cellules migratrices au repos disséminés entre les fibroblastes pour se mobiliser à nouveau s'il y a inflammation nouvelle. En fait selon d'autres auteurs les monocytes seraient des histiocytes mobilisés. D'autre part l'Ecole d'Aschoff établit une séparation morphologique absolue entre les histiocytes et monocytes qui prennent la coloration vitale par le carmin et les lymphocytes qui ne la prennent pas. Les polyblastes se rattacheraient par ce caractère aux

Les stades du processus sont les suivants chez la souris après greffe d'épithélioma mammaire.

a) Au bout de 24 heures : architecture fibrillaire du stroma du greffon moins nette, infiltration temporaire de polynucléaires intéressant parfois la tumeur elle-même, lésions dégénératives des noyaux (pycnose et karyolyse). Après le 2^e jour début de di-

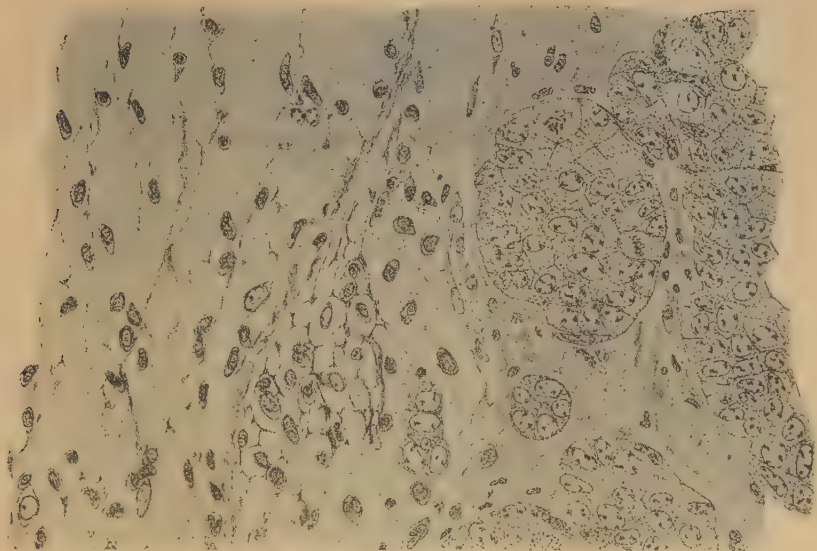


FIGURE 1. Empruntée aux rapports de l'Institut anglais du cancer. Montre le début de la stroma-réaction dans un greffon d'épithélioma mammaire de souris prélevé 24 heures après la greffe. Intégrité de l'épithélium qui montre les dispositions glandulaires de type habituel. Dans l'intervalle des amas épithéliaux stroma interstitiel en voie de dégénérescence ; sur le côté gauche de la figure stroma de l'hôte en voie de prolifération et de pénétration.

vision directe ou indirecte des fibroblastes de l'hôte. Au 3^e jour la fente séparant le greffon du tissu de l'hôte est presque entièrement comblée, l'involution du stroma ancien s'accroît (dégénérescence graisseuse), au 4^e jour pénétration du greffon par les éléments fibroblastiques et vasculaires, anastomose des capillaires néoform-

histiocytes. Dans son exposé le plus récent (in traité de Cowdry, cytologie des organes) Maximow remarquait que Kiyono, élève d'Aschoff avait finalement accepté la transformation du lymphocyte en polyblaste et que la colorabilité vitale d'autre part ne représentait pas d'après les études de Downey un criterium sûr pour l'histogenèse.

més. A noter comme caractères accessoires, plus tard vers le 8^e jour l'apparition de mastocytes, plasmocytes et macrophages, ces derniers autour des foyers hémorragiques ; mais il n'y a jamais dans un greffon bien développé de cellules géantes. A la périphérie accroissement du nombre des lymphocytes et des cellules migratrices au repos, traduisant leur participation à la genèse du néostroma.

Ces données ont d'ailleurs été retrouvées à propos des greffes du rat. L'analyse de cette stroma-réaction a ensuite permis à divers auteurs (Gierke) d'en reconnaître deux types ou variétés fibro et angioblastique qui normalement coïncident ou s'équilibrent mais dans certains cas s'observent à l'exclusion l'un de l'autre ; par exemple *on peut avoir une tumeur hémorragique par réaction angioblastique. Au contraire un type fibroblastique pur trop accentué serait défavorable pour le trophisme* et expliquerait en partie la fréquence de la nécrose centrale. D'autre part les auteurs anglais admettaient qu'une stroma-réaction trop accentuée pouvait conduire à la résorption de la greffe, et une réaction trop insuffisante à l'atrophie progressive.

Ces données furent appliquées par RUSSELL à l'interprétation de l'immunité provoquée vis-à-vis des greffes, question déjà étudiée par EHRLICH et pour laquelle le biologiste allemand avait proposé son hypothèse spéciale de l'athrepsie. Comme l'a souligné RUSSELL c'est surtout à partir du 3^e jour qu'apparaissent les divergences entre la stroma-réaction des greffes normales et celle d'un animal préalablement immunisé (par du tissu néoplasique ou normal, du sang, etc...). Chez ce dernier la pénétration des fibroblastes fait défaut (ce qui explique d'ailleurs que la résorption de fragments nécrosés soit très lente). Ici, en effet, les capillaires, fibroblastes et polyblastes ne pénètrent que secondairement à partir du 7^e jour et la résorption ne s'achève que le 12^e ou 15^e jour.

En résumé l'état d'immunité ou de résistance loin de traduire une action d'antagonisme et d'antixénisme contre les éléments néoplasiques eux-mêmes, résulterait simplement du défaut de pénétration ou d'adaptation des éléments conjonctivo-vasculaires du stroma de l'hôte qui sont indispensables pour assurer le trophisme du greffon. Cette conception a été acceptée par la majorité des auteurs et confirmée en l'absence par ANITCHKOFF, mais elle a été contestée par d'autres : GOLDMANN par exemple a soutenu dans diverses publications que la néoformation vasculaire avait un caractère de défense et même une action de cytolysé sur les éléments du greffon. Il croit également, contrairement à RUSSEL que les tumeurs en régression spontanée sont parfaitement vascularisées.

En fait il semble faire une *confusion entre le greffon au début et la régression secondaire d'une tumeur déjà constituée*. LEWIN a également soulevé des objections tirées de l'étude des greffes viscérales. Ici, contrairement à ce qui s'observe dans le tissu sous-cutané, le stade initial d'élaboration du néostroma serait défaut ; on observe d'emblée une invasion de l'organe par les éléments épithéliaux qui n'est suivie que beaucoup plus tard par l'apparition du tissu conjonctif.



FIGURE 2. Rapports id. Stroma-réaction, stade plus avancé, 5^e jour de la greffe d'un épithéliome chez le rat. Pénétration des fibroblastes et des capillaires sanguins, éléments épithéliaux en voie de prolifération, cinèses. A ce stade, l'ancien stroma dégénéré a disparu, le stroma actuel n'offre pas encore le type adulte différencié avec collagène abondant qu'il présentera plus tard.

D'autre part la régression de la greffe chez les animaux immunisés détermine à la périphérie une réaction intense du stroma



FIGURE 3. En haut atrophie microkystique d'un greffon d'épithélioma mammaire chez une souris immunisée ; ablation au 5^e jour. En bas, vue de la paroi kystique et du stroma périphérique. Noter leur ligne de démarcation très nette, la disparition des amas néoplasiques isolés, l'absence de la poussée fibroblastique et vasculaire si marquée dans la figure 2.

qui ne cadre guère, selon LEWIN, avec la prétendue disparition de l'action morphogène exercée normalement par le greffon. Wo-

WOGLOM remarque que cette objection est discutable car, *au début de la stroma-réaction il s'agit moins d'une production que d'une pénétration du stroma*. Enfin TYZZER et BURGES expérimentant sur des lots de souris japonaises valseuses ont objecté que les animaux à greffe positive montraient une réaction beaucoup moins marquée ou exubérante que les animaux résistants. C'est seulement au bout d'une semaine que la régression du greffon apparaissait chez eux consécutivement à une infiltration de polynucléaires et d'éléments lympho-conjonctifs réalisant une barrière.

Ici encore WOGLOM remarque que ces souris japonaises résistantes (hybrides entre souris valseuses et souris communes) n'étaient pas en somme de la même race que celle qui a fourni le greffon. La réaction inflammatoire périphérique pourrait donc s'expliquer ici de la même façon que celle observée dans les greffes hétérologues. Une autre interprétation a été suggérée par MILONE qui, éliminant l'hypothèse d'un agent toxique diffusible ou d'une réaction de l'hôte, envisage tout simplement un trouble circulatoire du greffon. Signalons enfin que dans leurs études initiales sur le sarcome des oiseaux, ROUS et MURPHY n'ont pu retrouver la stroma-réaction de la souris. Sur les poulets immunisés ils observent dans la moitié des cas seulement l'absence de vascularisation conforme à la théorie générale, dans l'autre moitié des animaux immunisés la greffe déjà organisée avait présenté pendant 7 à 8 jours une poussée d'accroissement temporaire avec parfois envahissement des tissus voisins ; dans le greffon en régression l'infiltration lymphocytaire est constante et très marquée.

En définitive malgré ces divergences d'ordre parfois secondaire l'existence dans les greffes d'épithéliome chez les mammitères d'une stroma-réaction et son importance dans le trophisme de la greffe nous paraissent incontestables. Il ne faut pas perdre de vue que dans le sarcome des oiseaux l'action indépendante d'un agent pathogène (*virus filtrant*) vient compliquer la question ; elle conduit à admettre provisoirement l'existence d'un facteur de résistance distinct de celui qui s'exerce contre la cellule néoplasique elle-même. D'autre part les notions récentes sur le rôle éventuel du système réticulo-endothélial dans les phénomènes d'immunité viendront peut-être, sinon contredire, du moins modifier et compléter ces études initiales et fondamentales de l'Institut du Cancer, qui ont porté surtout sur les facteurs ou réactions d'ordre local.

Quoi qu'il en soit, on peut grâce à ces études considérer comme

analogues sinon identiques, le processus de régression spontanée parfois observé dans les tumeurs greffées et les réactions cellulaires développées à la périphérie du greffon chez les animaux immunisés.

Voici d'après RUSSELL, DA FANO et WOGLOM quelques précisions complémentaires sur ces divers cas.

(A). Régression spontanée fig. 5 (n° 3) et 6 (n° 1)

Les éléments néoplasiques sont répartis en petits îlots représentant parfois des mitoses mais qui, à un examen détaillé montrent des caractères dégénératifs (cytolyse, vacuoles cytoplasmiques), les éosinophiles et polynucléaires sont inconstants et ne semblent pas jouer un rôle important. Par contre accumulation des lymphocytes dans la zone périphérique et au stade ultime, nombreux fibroblastes déterminant la sclérose cicatricielle. Plasmocytes très nombreux dès le début (caractère fondamental) surtout à la périphérie des vaisseaux. Eléments multinucléés issus probablement des mastocytes et pouvant se retrouver au voisinage direct des éléments néoplasiques, hémorragies de fréquence inégale suivant les cas. Cette description faite spécialement à propos des tumeurs mammaires de la souris s'applique également à la régression spontanée des tumeurs humaines. A noter parfois des amas de plasmocytes *situés à distance de la tumeur en régression* ou même du côté opposé sans qu'on puisse établir facilement s'ils se sont formés sur place ou s'ils proviennent de la tumeur elle-même.

(B) Immunité spontanée ou provoquée (fig 3, 4, 5 et 6)

Au 3^e jour, au lieu de la poussée normale de fibroblastes on voit apparaître une fente séparant le greffon en voie de nécrose des tissus de l'hôte ; la résorption du greffon s'effectue lentement (12 à 14 jours), précisément parce que les éléments fibroblastiques vasculaires lympho-conjonctifs et macrophagiques n'ont pu pénétrer ici avant le 7^e jour. WOGLOM a souligné avec raison les différences biologiques entre ce processus d'immunité et la régression spontanée étudiée plus haut. Par exemple on peut déterminer le premier par injection d'une émulsion de peau embryonnaire broyée alors que ce procédé est d'un effet nul

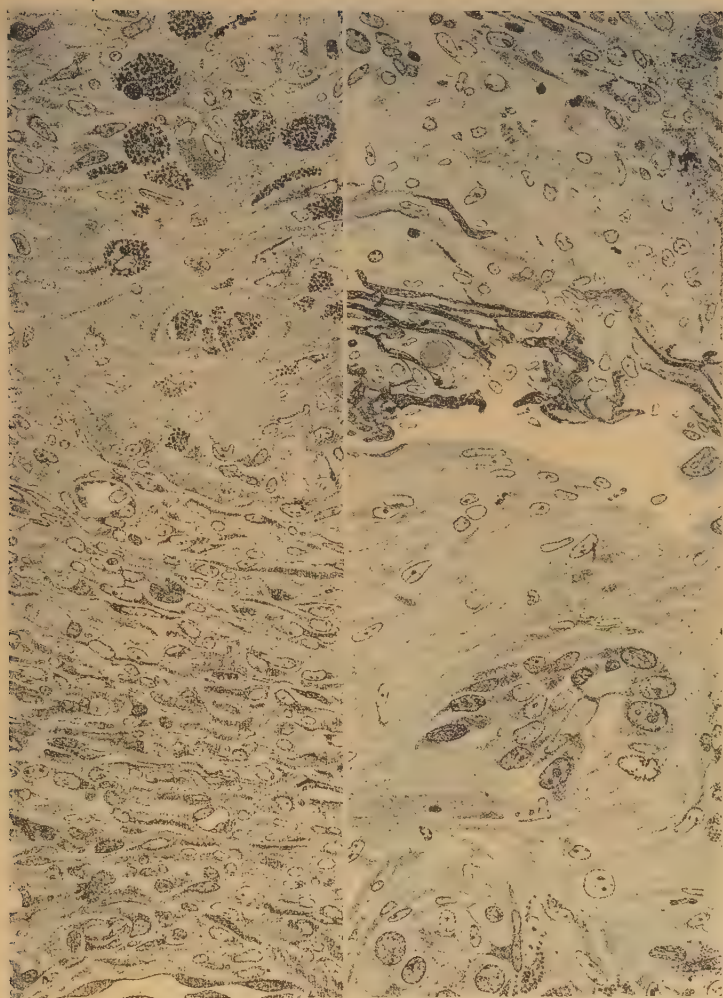


FIGURE 4. Rapports id., côté gauche en haut. Stade plus avancé de la résorption du greffon chez un rat immunisé. 10^e jour de la greffe. Dégénérescence complète des éléments néoplasiques qui sont en cours de disparition à la suite de l'action phagocytaire des éléments lymphoconjonctifs d'une part et des fibroblastes du stroma d'autre part. La réaction de ce dernier se distingue facilement de la stroma réaction normale par son caractère plus tardif et la cytolysse des éléments du greffon.

Côté droit. Greffe d'épithélioma chez un rat immunisé, extirpation à la 72^e heure. Malgré certaines apparences de prolifération (cinèses), l'involution est déjà nette : nécrose complète au centre du greffon, apparence glandulaire estompée ou disparue, fragmentation des amas néoplasiques. Sur le point figuré on reconnaît au centre une fente irrégulière avec barrière irrégulière de fibrine séparant le stroma de l'hôte (en haut) de la périphérie du greffon (en bas). On ne retrouve plus les capillaires et les fibroblastes de la figure précédente.

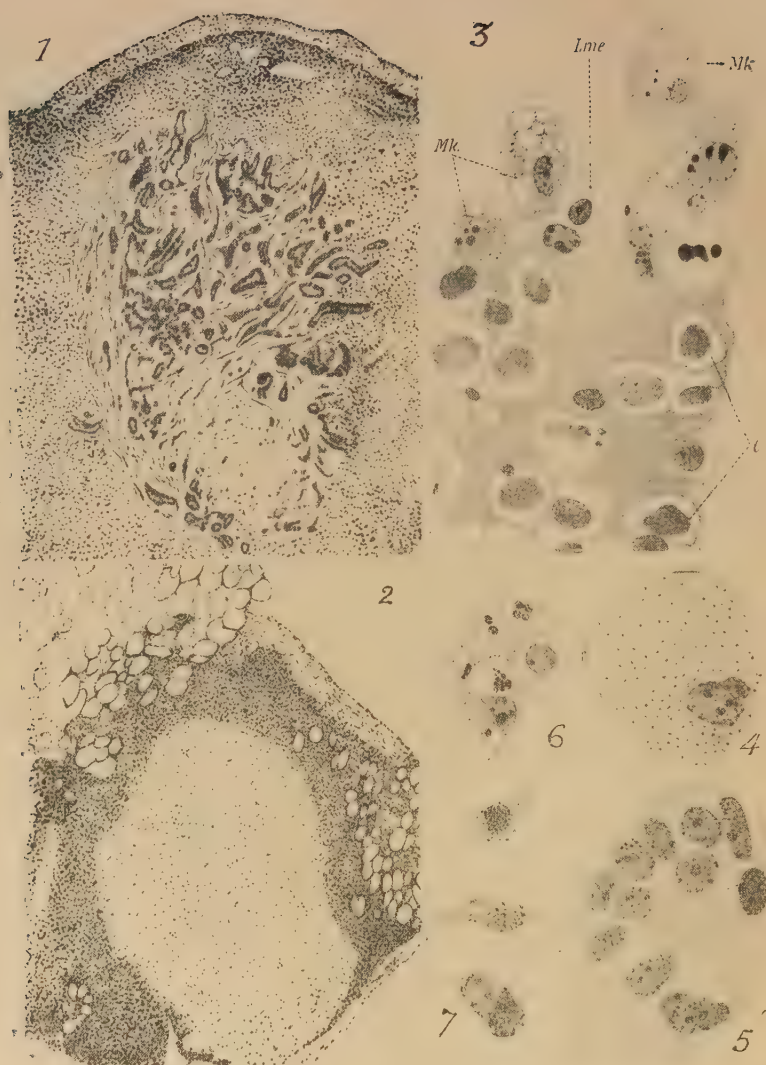


FIGURE 5. (Rapport de l'Institut anglais du cancer 1912). Reproduit une série de dispositions histologiques relatives aux greffes hétérogènes ou à la régression spontanée des homogreffes.

1) Vue d'ensemble montrant le début de la régression spontanée (7^e jour) d'une greffe d'épithélioma de rat (tumeur Flexner) chez la souris. Réaction lymphocytaire très marquée à la périphérie du greffon.

2) Autre cas de greffe hétérogène au 7^e jour, de la même tumeur, à la souris. Mais ici la régression a été beaucoup plus rapide, l'animal ayant reçu préalablement une injection immunisante de tissu néoplasique. Disparition complète du greffon (partie centrale). Zone de réaction périphérique constituée surtout de macrophages et de polynucléaires. Grossissement 1/37.

3^o Régression spontanée d'une greffe d'épithélioma mammaire chez la souris. En bas éléments épithéliaux (c) à gros noyaux en voie de karyolyse. En haut macrophages (M K) entremêlés de lymphocytes (lmc.).

4^o Volumineux macrophages de la zone périphérique d'une greffe d'épithélioma mammaire à régression spontanée.

5^o Cellules géantes issues de la coalescence des macrophages. Même cas.

6^o Macrophages chargés de débris cellulaires. Même cas.

7^o Mastocytes dans la zone périphérique d'une greffe idem en régression spontanée.

si l'on cherche à faire régresser une greffe déjà développée. A noter : 1°) l'aspect différent de la partie centrale du greffon (nécrose précoce, 2^e jour) et de sa périphérie (la nécrose ici apparaît et s'achève beaucoup plus tard (8 à 14 jours)).

2°) l'absence de polynucléaires, (sauf dans les premières heures), de lymphocytes, de plasmocytes et d'hémorragies. L'apparition tardive des macrophages (10 à 14 jours) et de cellules géantes conjonctives ou épithéliales.

(C) Les réactions cellulaires dans les greffes hétérologues (fig. 5 et 6)

Le greffon continue son accroissement pendant 6 jours et présente ensuite une régression analogue à celle de la régression spontanée. Les stades sont les suivants :

Invasion de polynucléaires puis de lymphocytes à la périphérie du greffon. La dégénérescence initiale du stroma se retrouve comme dans la greffe normale mais elle n'est pas suivie de *l'organisation du néostroma issu de l'hôte*. On aboutit simplement à un processus de résorption auquel participent des éléments divers : macrophages, cellules géantes, fibroblastes et plasmocytes, ces derniers s'observant à distance parfois considérable du greffon dans le tissu sous cutané. La régression est naturellement plus rapide lorsque les souris ont été préalablement (18 jours avant la greffe) immunisées par implantation d'un petit fragment de la tumeur. Les polynucléaires persistent plus longtemps à la périphérie du greffon en voie de résorption. Pour les lymphocytes au contraire il ne paraît y avoir aucune modification, pas plus dans leur nombre que dans leur date d'apparition (24 heures).

On peut suivre dans les jours suivants l'organisation de ces éléments lympho-conjonctifs, la pénétration et l'anastomose des capillaires néoformés dans le greffon (à partir du 7^e jour). D'ailleurs à cette époque la dégénérescence avancée des éléments néoplasiques ne permet guère une confusion avec la stroma-réaction des greffes normales ; on retrouve de nombreux macrophages qui suivent la distribution des vaisseaux.

La zone de réaction périphérique est constituée à sa partie interne de macrophages et à sa partie externe de tissu cicatriciel alors que dans une homogreffe normale on trouve seulement des lymphocytes et plasmocytes.

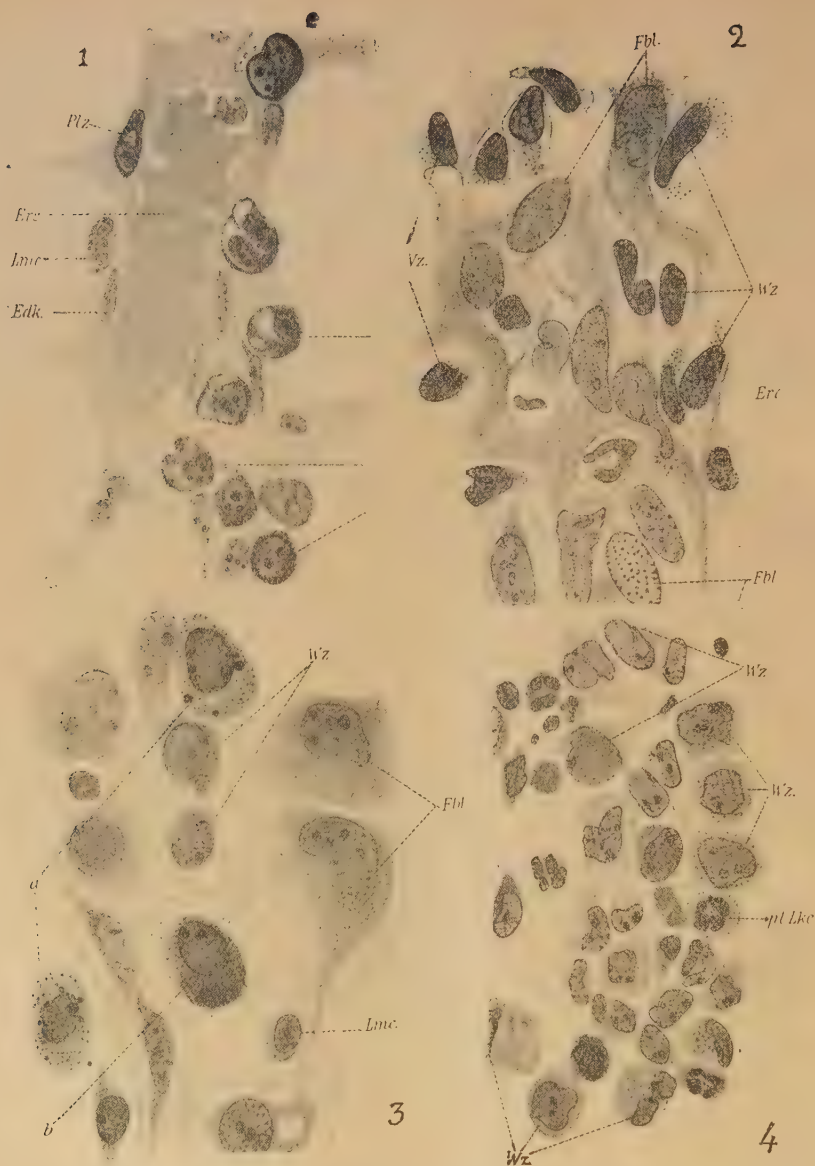


FIGURE 6. Idem. 1° Régression spontanée d'une greffe d'épithéliome mammaire de souris ; infiltration des plasmocytes (plz) dans les tissu graisseux et à la périphérie d'un vaisseau ; les trois tirets du côté droit correspondent également à des plasmocytes edk, noyaux d'une cellule endothéliale ; 6 mc, lymphocytes erc, hématies.

2° Représente un point de la zone de réaction conjonctive à la périphérie d'une greffe d'épiderme embryonnaire (au 8^e jour chez la souris). Les noyaux clairs et volumineux correspondent aux fibroblastes fbl., les noyaux foncés allongés et irréguliers sont ceux des cellules migratrices au repos.

3° Eléments de la zone de réaction ; périphérique d'une greffe hétérogène au 2^e jour. Epithéliome de Flexner chez une souris préalablement immunisée à l'aide du même tissu. On a désigné par des tirets à droite, deux fibroblastes (fbl) et un lymphocyte (lmc) au milieu deux cellules migratrices (Wz) une cellule volumineuse (b) et à gauche de volumineux éléments (g) renfermant des granules métachromatiques.

4° Eléments de la zone de réaction à la périphérie d'une greffe d'épiderme embryonnaire de souris (greffon au 8^e jour) (Pilk polynucléaires : Wz cellules migratrices).

CHAPITRE III

Rappel de quelques notions fondamentales sur la biologie générale des greffes des tissus normaux

(1) Nous allons d'abord nous reporter aux travaux de Lœb qui depuis plusieurs années poursuit minutieusement l'étude de cette question. Il a mis en évidence les variations observées suivant la race et le degré de parenté, du donneur et de l'hôte. On peut distinguer les cas suivants :

1° *Auto-greffes*. Si on prend par exemple le corps thyroïde spécialement étudié par Lœb on constate que les auto-greffes gardent leur vitalité à leur périphérie et ne se nécrosent que dans le centre ; lorsque cette nécrose est accentuée il se produit une pénétration du tissu conjonctif (fibroblastes de l'hôte).

2° *Homogreffes*. Ici nécrose centrale plus marquée, noyau fibreux plus étendu intéressant même la zone périphérique ; atrophie ou détruite par places. En outre apparition au 7^e ou 8^e jour d'un caractère conjonctif important par rapport aux cas précédents : infiltration du greffon par les éléments lympho conjonctifs qui le pénètrent et le font complètement disparaître entre le 20^e et le 30^e jour. (dans les homogreffes cette infiltration reste nulle, localisée ou temporaire). Cette évolution frappe les divers tissus ; seul le cartilage, difficile à envahir, garde longtemps sa vitalité. De même le processus de régénération (cinèse) souvent très marqué dans les auto-greffes est à peine esquissé ici.

3° *Homogreffes entre races diverses*. Mêmes réactions mais plus accentuées, résorption du greffon complète au 20^e jour, cellules géantes plus nombreuses, substitution plus rapide du tissu cicatriciel au tissu adipeux normal.

4° *Grefte syngénétique*. Ce terme a été proposé par Lœb pour désigner le degré variable de parenté entre les animaux destinés

à être greffés (frère et sœur, parents et enfants). Ici, selon le biologiste américain la première phase d'évolution serait identique à celle d'une auto-greffe, tandis que dans la seconde la réaction lymphocytaire s'accentuerait comme dans l'homogreffe habituelle. Par exemple un greffon thyroïdien relativement bien développé jusqu'au 40^e jour, offre, à partir de cette date une infiltration lymphocytaire croissante, réalisant l'aspect d'un ganglion lymphatique, et sa résorption s'achève rapidement.

5° *Hétérogreffe*. Animaux d'espèces distinctes. Ici résorption beaucoup plus rapide mais avec des variations suivant les tissus ; leur ordre de résistance croissante est approximativement le suivant : (comme d'ailleurs dans les cas précédents) : thyroïde, rein, moelle osseuse très fragiles, peau, cartilage, os, ovaire, plus résistant. LÆB souligne qu'ici on peut avoir, à côté des lymphocytes, des polynucléaires en nombre variable ; SCHULTZE a montré que la résorption est plus lente lorsque la greffe est pratiquée entre animaux susceptibles de donner des hybrides.

En ce qui concerne l'interprétation générale du processus et le rôle respectif des divers facteurs il ne saurait être question de l'envisager ici avec détails. On devra se reporter à l'excellente revue critique récemment donnée par le professeur LÆB lui-même dans « *Physiological Review* » octobre 1930 (Transplantation and individuality).

Les degrés variables de la réaction cellulaire provoqués par une greffe sont liés aux caractères distinctifs des cellules, des tissus, des organes, des individus et de l'espèce.

Cette réaction est déclenchée par des substances anormales ou nocives pour l'hôte (homo et hétéro-toxines) introduites par le greffon. Le rôle des lymphocytes dans cette réaction de défense n'est pas douteux selon LÆB, qui souligne par exemple qu'on les voit *envahir et détruire des formations thyroïdiennes en pleine vitalité ou même en voie d'hypertrophie*. Les homotoxines inhiberaient la régénération et l'hypertrophie thyroïdienne. D'autre part l'organisme de l'hôte à son tour réagirait par la production des toxines correspondantes et l'action de ces dernières serait parfois si précoce qu'on pourrait éliminer ici l'hypothèse de leur élaboration par les lymphocytes ou fibroblastes. Il exprime d'ailleurs (avec quelques réserves) une opposition entre les homotoxines, *très fragiles et ne survivant pas à la mort des cellules et les hétérotoxines qui représenteraient peut-être des substances distinctes* susceptibles de diffusion et comparables aux endotoxines microbiennes.

Appliquant ces considérations théoriques aux greffes néoplasiques, LÆB tend à admettre pour ces dernières le rôle sur-

ajouté ou prédominant d'une réaction secondaire d'immunité. Il souligne encore comme caractères distinctifs entre les homo et hétérotoxines :

1° Que ces dernières seules exercent une action de tactisme, sur les polynucléaires.

2° Que les hétérotoxines ont une aptitude beaucoup plus marquée que les homotoxines à jouer le rôle d'antigènes pour provoquer une action humorale secondaire d'immunité.

3° Que la réaction aux homotoxines cesse dès que le greffon est mort tandis que les hétérotoxines d'un greffon autolysé maintiennent une réaction persistante. Par exemple une homogreffe de caillot sanguin (métabolisme nul ou faible) entraîne une réaction beaucoup plus faible ou courte que celle du tissu thyroïdien, mais s'il s'agit d'un caillot en hétérogreffe la réaction beaucoup plus marquée se traduit par la présence des polynucléaires, en outre des lymphocytes. LÆB dans sa revue critique revient à plusieurs reprises sur les difficultés de ce problème. Les homo ou hétérotoxines du greffon suffisent-elles à provoquer directement les phénomènes de la réaction observée ? ou agissent-elles indirectement comme antigènes en provoquant la formation de substances immunisantes ? Il rappelle que FICHERA, PEYTON ROUS ont, à propos des greffes du tissu embryonnaire, observé qu'une injection préalable entraîne la même immunisation que dans les greffes néoplasiques ; il inclinerait ici encore à admettre l'importance de la réaction indirecte secondaire. Il souligne de même le fait depuis longtemps établi qu'une injection de globules rouges à des individus de même espèce produit des hémolysines. Il pose, mais sans la développer, la question de savoir si les toxines du greffon, pour révéler leurs caractères nocifs n'ont pas besoin au préalable de se combiner avec quelque facteur humoral de l'hôte. Il rappelle une expérience ingénieuse de CROSSEN. Après une autogreffe de ganglions lymphatiques on peut voir les lymphocytes attirés par une homogreffe cartilagineuse pratiquée secondairement au voisinage, alors que leur mobilisation ne s'effectue pas lorsqu'il s'agit d'une autogreffe cartilagineuse. LÆB voit ici la démonstration d'une diffusion ou action à distance du ou des facteurs différentiels de l'individu. Il note qu'avec le temps les réactions telles que celles du cas précédent s'atténuent peu à peu comme par une adaptation progressive. Il rappelle à ce propos les observations de RHODA ERDMANN et de GASSUL : ces derniers ont vu que les tissus embryonnaires de poulet persistaient plus longtemps en homogreffe sur des adultes lorsqu'ils avaient été auparavant maintenus en culture in vitro. De même chez les Amphibiens une

greffe hétérogène de peau persiste plus longtemps après culture préalable. Les études expérimentales de LUMSDEN analysées plus loin montreront des faits de même ordre. Une tumeur de souris après un passage temporaire sur le rat devient dès lors moins sensible à l'action cytolytique du sérum de rat dans une culture: LÆB dans sa terminologie souligne et interprète ce fait en disant que le *caractère ou facteur distinctif de l'espèce (hétérodifférentiel) s'est seul modifié ici*, le caractère de l'individu restant intact : en effet un greffon ainsi traité, si on le passe à nouveau du rat à la souris y reprend ses caractères habituels. Nous retrouverons plus loin d'autres exemples de réaction tantôt absente, tantôt affaiblie ou retardée aussi bien vis-à-vis des homo que des hétérotoxines (greffes hétérogènes dans les membranes de l'œuf de poulet, dans le cerveau ou chez des animaux nouveau-nés ou jeunes : ici réaction moins marquée que chez les adultes).

Dans l'interprétation de ces faits LÆB est amené à développer des considérations d'ordre peut-être théorique mais dont l'intérêt n'est pas douteux. Le degré variable de réaction (en particulier aux homogreffes) serait lié aux caractères ou facteurs de l'individu (organismal differential) et partant à sa constitution héréditaire ou chromosomique. On a vu que dans ces recherches la greffe syngénétique offrait précisément des caractères intermédiaires entre ceux de l'homo et de l'autogreffe. L'intensité de la réaction antixénique est liée aux *facteurs ou gènes étrangers présents dans le greffon plutôt qu'au nombre de ceux qui lui manquent par rapport à l'hôte*, l'hétéro-chromosome sexuel ne jouant d'ailleurs aucun rôle puisque la réaction est identique dans les deux sexes. D'autre part il faut noter que les différences de réaction liées à ces facteurs de l'individu sont moins marquées chez certains vertébrés (par exemple poissons et amphibiens urodèles) que chez d'autres (Anoures, Reptiles, Mammifères).

(2). Application à l'étude des greffes des données de la génétique.

Le mouvement scientifique dont nous allons exposer les premiers résultats a surtout porté sur les greffes de tumeurs qui constituent pour ces recherches un objet spécialement favorable. Mais il offre un intérêt biologique d'ordre général et il n'est pas douteux que les greffes de tissus normaux bénéficieront également des progrès réalisés dans cette voie.

Les variations intermittentes dans l'activité de la greffe obs-

servées dès le début de leurs études par BASHFORD et ses collaborateurs furent rapportées par eux à une sorte de rythme dans la biologie du greffon qui paraissait en effet résulter de la comparaison des graphiques.

Des Etudes faites en Amérique sont venues modifier cette conception et mettre en évidence un facteur constitutionnel ou héréditaire ; on sait que ce dernier a été bien établi dans le mode d'apparition des tumeurs spontanées chez les souris. Mais dans la question des greffes les données de la génétique n'ont pas encore abouti à des conclusions aussi démonstratives. L'histoire de la question peut s'ouvrir avec les études de LOEB (1901). Il constata qu'une tumeur spontanée provenant d'une souris valseuse pouvait être greffée chez tous les animaux du même lot mais pas chez les souris blanches ; toutefois à cette époque nos connaissances sur la multiplicité et la liaison des facteurs ou gènes héréditaires n'étaient pas encore très avancées, de sorte que l'analyse méthodique de ces faits ne pouvait être abordée.

Un autre biologiste américain TYZZER (1909), développa les données initiales de LOEB relatives aux souris valseuses. Les hybrides de souris valseuses et souris blanches étaient tous réceptifs à la première génération (F 1) ; au contraire la deuxième génération (F 2) montrait une résistance générale (greffes toutes négatives sur 54 souris). Il concluait que l'aptitude à la greffe était bien héréditaire sans cadrer toutefois avec les formules mendéliennes, *suivant lesquelles une proportion déterminée des individus de F2 aurait dû développer la greffe*. LITTLE et TYZZER reprenant la question en 1916 confirmèrent les résultats précédents en ce qui concerne les parents et les hybrides. Par exemple la greffe sur 183 individus de F2 ne réussit que pour 3. Pratiquant alors un croisement entre ces hybrides et des individus de la lignée parentale réceptive ils obtinrent des individus tous réceptifs. Au contraire ce même croisement de F2 avec des souris blanches ne donna que des résistants. Ils conclurent que les animaux réceptifs présentaient des facteurs ou gènes issus du stock initial des souris valseuses et qui *d'après leur analyse expérimentale étaient au nombre de 12 à 14*. Après cette date la question va évoluer grâce aux recherches de STRONG, qui introduisirent des éléments nouveaux en particulier la *notion d'une mutation* dans la constitution du greffon. Cet auteur en 1922, constata que deux épithéliomes spontanés, histologiquement identiques apparus simultanément chez deux souris d'un lot de race pure (brun dilué) offraient un comportement différent lorsqu'on les greffait à la fois dans une même série. Chez les individus du lot parental la

greffe des deux tumeurs fut également positive dans tous les cas. Des hybrides de première génération F1 issus d'un croisement entre ce même lot initial et un autre lot tout différent de souris résistantes montrèrent également la même réceptivité générale. Par contre les résultats devenaient différents chez les hybrides de la génération suivante F2. Indiquons simplement sans entrer dans le détail compliqué de cette analyse génétique, que la tumeur A par exemple donnait toujours des greffes positives sur des individus de F2 présentant précisément les deux facteurs mendéliens de la croissance et que sur ces mêmes individus la greffe de B était également positive. Par contre la tumeur B donna un pourcentage beaucoup plus faible et chez les individus positifs les greffes de A restèrent toujours négatives.

Voici d'ailleurs les chiffres exacts. 154 souris ont donné B et A positifs ; 49 souris, B positif et A négatif, soit entre les deux séries une proportion de 4, 14. On est donc très près des chiffres théoriques correspondant à la 1^{re} loi de MENDEL qui sont ici 152, 75 et 50,75. Ces premières conclusions de STRONG favorables à la notion d'une hérédité mendélienne stricte furent contestées dès 1922 par WOOD et CURTIS. Ils pratiquèrent à l'Institut CROCKER la greffe d'un sarcome à 413 souris introduisant les greffons à des points différents symétriques (aisselle et pli de l'aîne). Deux semaines après, 293 avaient développé 4 greffons ; 95 trois greffons ; 20 deux, et 5 un seul, un animal était resté résistant.

Les autopsies confirmèrent que les tumeurs d'un même animal offraient un volume souvent différent. WOOD et CURTIS concluent que les facteurs dominant l'évolution de la greffe sont d'ordre multiple (anatomique, physiologique etc.) qu'ils ne proviennent pas tous de l'hôte et à *plus forte raison qu'ils ne dérivent pas exclusivement des caractères génétiques de ce dernier*. Un autre auteur américain BITTNER qui, plus récemment, a pratiqué une expérience de même ordre, considère que WOOD et CURTIS ont utilisé une tumeur à marche trop rapide. Il a lui-même greffé 462 animaux en quatre points avec une même tumeur ; la greffe a été positive pour 344 ; 342 présentant quatre tumeurs et les deux autres trois. Les animaux restés négatifs au bout d'un mois furent repris ultérieurement et tous greffés avec succès. BITTNER conclut donc à *l'uniformité des réactions d'un individu* donné au niveau des différents greffons. Il souligne qu'on a, soit un échec complet d'ailleurs temporaire, soit les quatre tumeurs simultanés.

En résumé ces expérimentations pratiquées sur un grand nombre d'animaux tendent à établir l'identité complète des réactions individuelles à la greffe dans un lot de race pure. Ce fait,

rapproché des variations de réceptivité et surtout de résistance complète à la greffe, démontrées chez différents, hybrides par les travaux précédemment cités, permet d'espérer que les méthodes de la génétique vont, sinon résoudre à elles seules comme le croit BITTNER, la question des greffes de cancer, du moins en préciser les bases biologiques.

Voici maintenant deux points spéciaux abordés par les études de STRONG et dont l'importance et surtout les applications pratiques ne sont pas encore bien établies.

a) *Notion des mutations.* STRONG désigne sous ce terme un changement de structure et d'évolution dans le greffon qui résulterait d'une modification et surtout d'une réduction des facteurs héréditaires. Cette hypothèse rappelle en somme celle que défendait autrefois VON HANSEMANN dans sa théorie de la mitose asymétrique pour expliquer la différenciation croissante du tissu cancéreux. BITTNER pense que les différences d'évolution des greffes s'expliqueraient bien mieux par cette mutation que par les hypothèses anciennes de la variation rythmique et de l'adaptation.

b) *Liaison des facteurs.* Dans un cas STRONG fut amené à conclure que la croissance de la greffe était déterminée par la présence de 4 facteurs mendéliens dont un sûrement lié au sexe. D'autre part LITTLE et STRONG (1924) avaient antérieurement noté qu'un même facteur peut être en jeu dans les greffes de tumeurs différentes ; par exemple dans le cas cité plus haut deux des trois facteurs mendéliens en jeu dans la croissance de la tumeur A déterminaient également la réceptivité à la tumeur B. Dans sa récente étude de Juillet 31, BITTNER rappelle les constatations antérieures de RUSSELL sur le fait que certaines tumeurs de souris ne permettent pas d'immuniser les animaux choisis pour la greffe. Il considère que les données de la génétique pourraient en donner une explication satisfaisante qui faisait défaut jusqu'ici. Il fait d'autre part la critique des hypothèses antérieures jusqu'alors envisagées dans l'évolution des greffes.

1° — *Celle des variations rythmiques* de BASHFORD (1905-07) admettait que la phase de pourcentage positif maximum était suivie automatiquement d'une période inverse de pourcentage minimum. 2° *L'hypothèse de la virulence* développée par EHRLICH (1907) admet que la sélection des greffons ayant évolué le plus rapidement dans chaque série permettait d'accroître régulièrement la malignité. Peu après APOLANT (1909) considéra que cette virulence devait être dissociée et ramenée à deux facteurs ; a) *la transplantabilité* proprement dite appréciée d'après le pourcentage des cas positifs ; b) *l'énergie de prolifération* mesurée d'après la

rapidité de l'évolution. 3^o la *théorie de l'adaptation* développée par BASHFORD et ses collaborateurs, par WOGLOM, fait les plus expresses réserves sur la comparaison trop souvent établie entre la croissance du tissu cancéreux et la culture d'un micro-organisme pathogène. Elle considère que l'échec des greffes est dû à un défaut d'adaptation du greffon au milieu biologique nouveau apporté par l'hôte, cette même adaptation expliquant au contraire l'augmentation du pourcentage au fur et à mesure des greffes. Il nous sera permis de remarquer que ce dernier fait très important, *reste bien difficile à expliquer par la notion de mutation de Strong.*

BITTNER, partisan convaincu des théories de STRONG, souligne que pour apprécier la valeur de la théorie des mutations, il faut pratiquer les greffes en série sur des lignées rigoureusement pures, ce qui n'était pas le cas dans les études initiales de l'Institut anglais. Selon lui, chez la souris, parmi les trois variétés : albinos, brun clair et valseuse, seule la seconde a été jusqu'ici méthodiquement étudiée ; la première devrait l'être de la même façon.

Dans ce même mémoire BITTNER apporte les résultats de ses recherches personnelles. Il a utilisé comme STRONG deux épithéliomes mammaires de souris histologiquement identiques provenant, non pas de deux souris du même lot, mais d'un même animal, ce qui est encore plus intéressant. La réceptivité lui a paru liée dans ses diverses séries *à la présence de deux facteurs mendéliens dominants*. Comme STRONG il a constaté après greffe simultanée de deux tumeurs, que l'évolution des greffes et le pourcentage des cas positifs sont différents suivant les lots de souris utilisés (hybrides de constitution différente). Il a retrouvé également une variation progressive (mutation de Strong) se traduisant ici par l'augmentation du pourcentage. Après une série de déductions éliminant nettement le rôle éventuel d'un changement biologique des tissus de l'hôte il est conduit à rapporter à une modification ou mutation des seuls éléments du greffon l'origine de ces divers changements.

Dans un second mémoire (*Am. Jour. of Cancer*, mars 1932) BITTNER montre que la réceptivité peut être liée au sexe ; il la trouve plus marquée chez les mâles, *n'exigeant chez ces derniers que 4 facteurs mendéliens dominants et au contraire 5 chez les femelles*. Partant de ce fait il est conduit à des déductions théoriques sur le nombre des facteurs respectivement apportés par la lignée origine le brun-dilué (4 facteurs) et les albinos des croisements ultérieurs (femelles 1 facteur, mâles deux facteurs). Enfin son troisième mémoire (1932 *idem*, page 1.145), discute la question des

modifications rythmiques autrefois décrites dans les travaux de l'Institut anglais, il conteste à la suite de STRONG leur réalité après *expérimentation sur race pure*.

Il signale d'autre part dans son premier mémoire que la notion de mutation somatique localisée à un tissu ou à une partie du corps de l'individu vient déjà d'être appliquée à l'interprétation de certaines variations ou anomalies (peau du cobaye, WRIGHT et EATON 1926) et même à celle de la différenciation embryologique normale (DAVENPORT).

De son côté LITTLE dans son dernier exposé (*Am. J. of Cancer*, oct. 31) développe des considérations générales de même ordre sur les bénéfices que l'étude des greffes, comme d'ailleurs celle des tumeurs spontanées, doit retirer de l'application des méthodes précises de la génétique.

Plus récemment, BITTNER, (*Ann. d'of Cancer* 1933) ayant observé dans un lot d'hybrides (entre s. albinos et s. brun — dilué) un animal porteur de 3 tum. spontanées a suivi l'évolution de leurs greffes, isolées ou simultanées.

Pour une de ces tumeurs, la réceptivité fut *très marquée* dans les hybrides du même lot (99,60 pour cent), *presque nulle* dans les 2 lignées parentales. (0,90 pour les brun — dilué, et 0 pour les albinos) et positive mais *variable* pour de nouveaux hybrides issus de croisements secondaires et divers entre les précédents.

BITTNER a d'autre part étudié l'évolution des greffes triples ou simultanées sur un nombre considérable d'animaux provenant de lots divers.

Immunité complète chez tous les animaux (greffe négative pour les 3 tumeurs) dans la lignée parentale albinos.

Réceptivité très marquée (494 gr. posit. sur 496 anim.) chez les hybrides de prem. génération (F 1).

Immunité marquée chez les hybrides de 2^e génér. (F 2) mais variable suivant la tumeur.

pour la tum. A.	échec dans 90,93 sur cent.
id B.	86,18 id.
id C.	87,32 id.

L'analyse génétique, poursuivie par la comparaison de ces diverses séries de greffes isolées ou simultanées amène l'auteur à conclure que la réceptivité est liée ici à des facteurs dominants multiples, 8 pour la tum. A, 7 pour B et C dont trois issus de la lignée parentale Albinos et 5 de la l. brun-dilué.

5 de ces facteurs seraient communs aux trois tumeurs — et l'un d'eux lié (chromosomes) au facteur du pelage brun-dilué.

Cette génétique des greffes a fait également l'objet des études de CLOUDMANN (1933) qui a utilisé 8 tumeurs spontanées provenant d'un élevage de race pure (croisements répétés entre frères et sœurs). Le nombre des facteurs de réceptivité requis chez les souris greffées s'est montré variable suivant la tumeur utilisée (de 2 à 13 fact.); malgré que la structure histologique de ces divers épithéliomes mammaires fût à peu près identique. L'uniformité des caractères morphologiques *n'empêche donc pas les différences d'ordre physiologique, même entre des tumeurs spontanées provenant du même individu*, et la greffe, comme le souligne CLOUDMANN, permet précisément de mettre ces dernières en évidence.

Le biologiste américain est ainsi amené, sinon à accepter, du moins à envisager, l'hypothèse hardie suivant laquelle les diverses cellules ou glandes mammaires d'un même animal, n'auraient pas un *genotype* (ou constitution héréditaire) absolument identique. Elle cadrerait assez bien avec les différences — bien connues — qu'un même type néoplasique offre parfois dans ses réactions après les rayons X ou le Radium.

A noter enfin, qu'il admet comme très probable le processus de mutation somatique au cours des greffes envisagé par STRONG.

Telles sont les notions récentes et d'un intérêt incontestable apportées par la génétique. Toutefois leur mode d'application aux hetero greffes néoplasiques ne peut être encore envisagé avec certitude. Il faut noter d'ailleurs qu'elles concernent exclusivement les greffes d'épithéliome dans lesquelles rien ne révèle en apparence la présence d'un facteur cancérigène; tout se passe comme si l'activité du greffon et les réactions du tissu de l'hôte étaient d'ordre exclusivement cellulaire. Mais si STRONG et BITTNER avaient utilisé les greffes de sarcome les résultats auraient peut-être été différents et le rôle du facteur constitutionnel probablement moins net. On verra plus loin, à propos des sarcomes des oiseaux, qu'on a pu démontrer dans ce groupe l'existence d'un agent pathogène filtrant, *indépendant par son origine et peut-être même par son trophisme* des éléments cellulaires eux-mêmes. Sa grande virulence lui permet de vaincre les états de résistance non seulement dans les homo, mais même dans les hétérogreffes. Dans les greffes de ce sarcome du poulet, le rôle éventuel des facteurs génétiques n'a d'ailleurs pas été étudié malgré que les différences de réceptivité et de résistance des diverses races Plymouth Rock, etc aient été notées dès le début. Or une série de faits expérimentaux récents sur lesquels il n'y a pas lieu d'insister ici, (et dont certains appellent des réserves) permet

de supposer que la filtrabilité de l'agent pathogène n'est pas un caractère distinctif absolu, vis-à-vis des sarcomes des mammifères ; *il n'y aurait peut-être entre les deux groupes que des différences de degré en ce qui concerne les rapports de l'agent pathogène avec la cellule et la facilité de leur séparation.* Nous croyons donc pouvoir conclure que les données précédentes sur la génétique des homogreffes devront, avant d'être acceptées, faire l'objet d'un contrôle dans le groupe des sarcomes.

CHAPITRE IV

Cas dans lesquels l'immunité vis à-vis de la greffe néoplasique hétérogène reste nulle ou moins marquée

A. — Greffes hétérogènes dans les membranes de l'œuf de poulet, (fig. 7 et 8)

Cette expérimentation ouverte par MURPHY, consiste, après ouverture temporaire de la coquille à injecter à la seringue dans les membranes, un fragment de sarcome de mammifère (par le rat). Cette greffe pratiquée du 5^e au 7^e jour de l'inoculation, pousse jusqu'au 18^e jour et peut atteindre alors deux centimètres de diamètre (fig. 7). A partir de ce moment elle régresse en raison de l'apparition dans l'embryon des facteurs d'immunité. Les dispositions histologiques sont identiques à celles des tumeurs du rat ; mis à part quelques caractères secondaires (par exemple trame un peu moins dense, cinèses, rares chez le rat, ici très nombreuses). *Il n'y a aucune trace de réaction de défense avant le 18^e jour.* Après un ou plusieurs passages sur le poulet la tumeur peut même être transplantée de nouveau sur le rat ; elle y montre ses caractères biologiques et histologiques habituels.

Par contre un greffon sarcomateux provenant soit du rat, soit de l'œuf de poulet, régresse très rapidement lorsqu'il est transféré à un poulet ou à un jeune poussin. Ici les réactions d'immunité liées à la spécificité des tissus se retrouvent immédiatement. La régression qui demande trois jours pour un greffon issu directement de rat, est même plus rapide (24 h.) pour un greffon provenant d'un œuf, et MURPHY note ce fait pour souligner ici l'absence d'adaptation : les éléments mésenchymateux du rat étant moins résistants malgré leur passage sur l'œuf de poulet, à l'action cytolytique que développe ce dernier à partir du 18^e jour.

L'analyse expérimentale de cette immunité — temporaire mais complète — à la greffe hétérogène, a été poursuivie par MURPHY. Il pratiquait en même temps que la greffe du sarcome des implantations de tissus divers, embryonnaires ou adultes, de poulet ; certains n'exerçaient aucune action (par exemple rein, tissu conjonctif adulte) au contraire, la moelle osseuse et surtout la rate adulte provoquaient une régression rapide du sarcome, *même lorsque leur implantation avait été faite à distance de ce dernier.*

Ces conclusions de MURPHY n'ont pas été confirmées par STE-



FIGURE 7. Empruntée à MURPHY. Monographie n° 21 de l'Institut du Rockefeller (1927) Montre le développement rapide d'une greffe de sarcome de rat dans les membranes d'un œuf de poule au 18^e jour d'incubation, greffon prélevé le II^e jour de la greffe. Dimensions : 17 mm × 15 mm.

VÉNUSON ce dernier ne croit pas que la présence d'un greffon splénique entraîne la régression de la tumeur. Il a bien observé des éléments migrants assez nombreux au voisinage de cette dernière mais il s'agissait d'éléments myéloïdes ou de leucocytes granuleux, nullement de lymphocytes. Il insiste sur le fait que la juxtaposition ou l'intrication de deux greffons splénique et sarcomateux ne diminue pas la vitalité du second. Histologiquement les cellules sarcomateuses gardent leur apparence normale et leurs ca-

ractères biologiques ne doivent pas être modifiés puisqu'elles reproduisent après nouveau transfert au rat, l'évolution habituelle du sarcome.

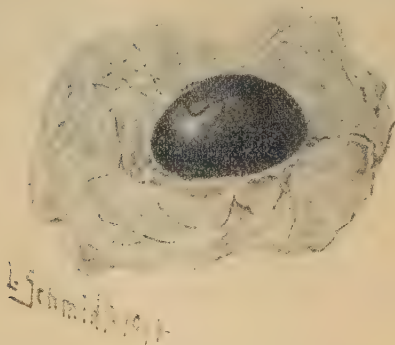
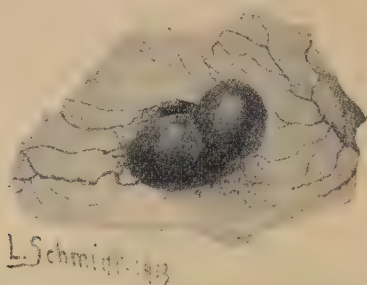


FIG. 8 Idem. Différence de volume et d'aspect entre les greffons suivant les divers cas. En bas aspect habituel d'une greffe pure de sarcome de rat au 11^e jour de son développement. Au milieu régression considérable d'une greffe du même âge (petit nodule gauche) dans laquelle l'introduction de cellules sarcomateuses a été suivie au bout de deux jours de celle d'un fragment de rate de poulet adulte (nodule du côté droit).

En haut : griffon mixte de 11 jours chez un embryon de 18 jours. On avait introduit simultanément des fragments de sarcome de rat et de rein de poulet adulte. Ici aucune résorption, le fragment gardant le même volume que les embryons témoins ayant reçu seulement du sarcome.

De même BULLOCK n'a pu, chez les rats nouveau-nés ordinairement réfractaires, obtenir un état de résistance par une greffe simultanée de tissu splénique.

D'autre part M^{me} DANTSCHAKOFF a constaté que ces greffes de tissu splénique dans l'allantoïde du poulet sont d'interprétation plus complexe ; elles déterminent en effet dans le mésenchyme de ces derniers une hyperplasie avec transformation myéloïde, de sorte que la réaction considérée par MURPHY comme purement locale et rapportée au tissu splénique seul, représente en réalité une réaction générale.

B. — Greffe hétérogène dans le cerveau adulte (fig. 9)

Cette question a été ouverte par les recherches d'ELCLING (1914) et de ROFFO (1917). Après eux un japonais SHIRAI (1921) aurait réussi à greffer des tumeurs de rat dans le cerveau de divers mammifères et oiseaux (poulet, pigeon).

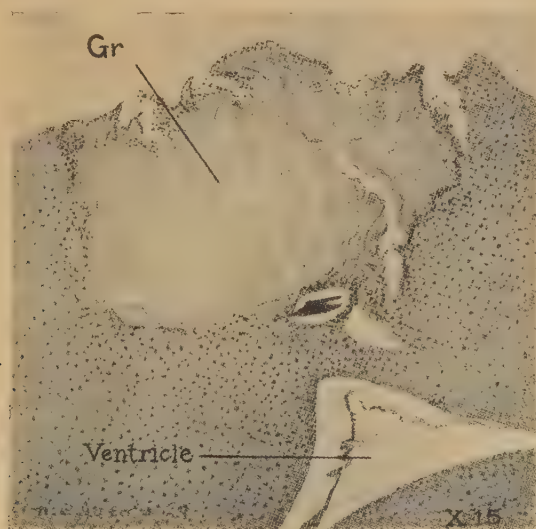


FIG. 9 Empruntée à MORTON, (*Journ. of. Cancer Research* 1929) Montre la configuration générale d'une greffe de cancer du sein dans le tissu cérébral du rat. Elle est constituée exclusivement de tissu conjonctif d'apparence hyaline avec une zone discontinue de réaction lymphoconjonctive périphérique.

Régression complète des éléments néoplasiques, le greffon Gr est situé ici à une certaine distance du ventricule (partie inférieure de la figure). Lorsqu'il entre en contact avec ce dernier la réaction lympho-conjonctive serait, selon MURPHY, beaucoup plus marquée et la régression plus rapide.

MURPHY (1926) reprenant la question a greffé des tumeurs de souris sur des rats : il a constaté que le cervelet et surtout la *cavité des ventricules représentaient des zones défavorables*. Il a retenu comme point d'élection la partie antérieure du lobe frontal où le cortex est épais. Le greffon garde un petit volume mais il est fortement vascularisé et la nécrose reste plus rare que dans les greffes sous-cutanées ; nombreuses cinèses, quelques amas lymphocytaires péri-vasculaires restreints et localisés. Mais si le greffon entre en contact avec les plexus choroïdes ou un ventricule, la réaction lympho-conjonctive devient considérable et s'accompagne de nécrose de la partie adjacente de la tumeur.

Accroissement ordinaire rapide, en 7 à 9 jours le lobe frontal peut être complètement détruit. Idem pour le cerveau du cobaye et du pigeon. Tendance à la nécrose plus marquée avec l'épithéliome qu'avec le sarcome. Une greffe simultanée de la rate au même rat dans son cerveau (auto greffe) entraîne comme dans l'expérimentation précédente, une régression plus ou moins rapide du greffon (4/5 des cas). Par contre la rate d'un autre rat (homogreffe) n'exerce aucune action. MURPHY conclut donc que *l'absence ou le faible degré de la réaction lymphocytaire de défense* explique ici le succès des greffes.

MISS HARDE (1928) confirme la possibilité des greffes hétérogènes entre souris (sarcome 37) et rats normaux. Elle a obtenu 4 tumeurs sur 7 rats par voie cérébrale alors que les greffes sous-cutanées étaient négatives. Deux passages de cette tumeur ont même pu être réalisés dans le cerveau en 21 jours avec transfert ultérieur chez la souris. D'autres auteurs ont eu des résultats moins favorables.

CLAUDE greffant le sarcome de souris 37 de l'Institut anglais du cancer à des rats adultes, a vérifié que les greffes sous-cutanées se résorbent habituellement au 16^e jour. Dans le cerveau la régression s'effectue entre le 10^e et le 12^e jour, et, fait à noter, le lieu d'implantation du greffon, en particulier ses rapports avec les ventricules, n'auraient pas l'importance indiquée par MURPHY. Les stades de la régression intra-cérébrale suivis par l'auteur confirment le rôle des éléments lympho-conjonctifs et montrent des dispositions identiques à celles décrites plus haut dans la résorption des greffes sous-cutanées et hétérogènes.

MORTON (1929) utilisant un nombre considérable (200 rats) a pratiqué des greffes intra-cérébrales de 20 cancers du sein, il insiste sur leur échec complet. DE GAETANI (1930), passant un épithéliome de souris à des rats, souligne la constance de la ré-

sorption, qui est légèrement retardée par la splénectomie (14 au lieu de 10 jours).

En résumé les recherches les plus récentes tendent à montrer que les greffons néoplasiques hétérogènes dans le cerveau n'ont pas autant de vitalité qu'on l'avait supposé au début. Du reste MURPHY et STURM avaient déjà noté dans leurs premières recherches que l'homogreffe elle-même était *des plus difficiles à réaliser dans le cerveau*.

On peut ainsi se demander si ces deux notions d'apparence contradictoire : difficulté de l'homogreffe cérébrale et fausses apparences de succès de l'hétéro-greffe ne traduisent pas l'un et l'autre un même facteur d'ordre local lié à l'insuffisance du stroma conjonctivo-vasculaire. Le nombre et l'activité restreinte des éléments lympho-conjonctifs pourraient en effet expliquer ici d'une façon satisfaisante les deux phénomènes.

(C). — Variations dans la résistance aux greffes hétérogènes après action des rayons X

La diminution et la destruction des éléments lymphoïdes dans les ganglions et même le sang à la suite de doses fortes de rayons X, sont connues depuis longtemps par les études de HEINKE, WARTHIN, HELLEK, et LINSEN, MURPHY, après les avoir minutieusement vérifiées par une série d'expériences, a constaté chez des rats et des souris que le pourcentage des greffes positives (homogreffes) était *considérablement augmenté, parfois triplé ou quadruplé chez les animaux irradiés*. Inversement l'action stimulante exercée par de faibles doses des rayons accroît le nombre des lymphocytes dans les ganglions ou dans la circulation sanguine.

Ces données expérimentales de MURPHY ne portent pas directement sur les greffes hétérogènes, mais depuis lors certains auteurs ont envisagé spécialement ce dernier point. Ainsi KREBS et BUSCH en 1931 ont cherché par des irradiations à diminuer la résistance des rats et souris aux greffes humaines. Ils ont fait quatre séries d'expériences.

a) Greffe d'un sarcome à cellules géantes du péroné à quatre rats. Une greffe en apparence positive, volume d'une amende au 7^e jour.

b) Lymphosarcome greffé à 24 souris. Ils développèrent des tumeurs du volume d'un pois offrant la même structure.

c) Métastase ganglionnaire d'un cancer de la langue. Greffe

à 20 souris : 14 résultats positifs du 6^e au 12^e jour, mais résorption au 25^e.

d) Mélanome datant de 38 ans. Greffe à 30 souris. 12 positives entre le 6^e et le 20^e jour, ensuite résorption complète.

En fait, on ne trouve dans ces diverses séries aucun cas représentant une véritable greffe positive. Il y a eu peut-être retard dans la résorption du greffon, mais *jusqu'ici on ne peut affirmer que la radiothérapie, permette le succès d'une greffe hétérogène.*

DE GAETANI (1930) et LACASSAGNE (communic. orale) soulignent l'échec de leurs tentatives répétées.

CHAPITRE V

Les réactions du système réticulo-endothélial dans les greffes hétérologues

On sait l'importance qu'a prise dans la physiologie et la pathologie expérimentale le système réticulo-endothélial. Morphologiquement il représente une différenciation du mésenchyme d'aspect différent suivant l'organe envisagé. Il comprend en effet :

I^o *Des cellules fixes* provenant :

(A) des organes lymphoïdes.

a) tissus lymphoïdes purs (réticulum des ganglions, plaques de Peyer).

b) organes lympho-épithéliaux (thymus discuté).

c) organes lympho--sanguins (rate et glandes hémolympatiques)

(B) Du foie (cellules de Kupffer)

(C) Des poumons (revêtement alvéolaire suivant POLICARD).

(D) Des endothéliums sanguins (moelle osseuse, surrénale, hypophyse).

(E) D'organes divers (tissu conjonctif, épiploon, gaines péri-vasculaires).

II. — *Des éléments spéciaux, histiocytes ou monocytes*, de morphologie très variable, le seul caractère commun étant la présence de prolongements délicats et, irréguliers ou temporaires permettant leur mobilité. Deux catégories sur la constitution et l'origine desquelles l'accord est loin d'être établi.

A. *Histiocytes du tissu conjonctif* : à noter une variété spéciale : les cellules interstitielles de la mamelle, (PEYRON et CORSY).

B. *Histiocytes du sang* : mononucléaires granuleux pourvus d'une mince membrane ondulante prenant la coloration vitale. CARREL a mis en évidence la phagocytose des éléments étrangers par cette membrane ondulante.

La discussion continue à la fois sur les liens réciproques de ces deux catégories d'éléments et la légitimité de l'incorporation éven-

tuelle de chacune d'elles au système réticulo-endothélial. Par exemple dans la peau, PAUTRIER, à la suite de BORREL, admet un système neuro-tropho-pigmentaire constitué par l'association de mélanoblastes et des éléments conjonctifs, et qui serait une partie du S. R. E. De même LUBARSCH incorpore le reticulum épithélial du thymus, la névroglie, certaines cellules nerveuses, les cellules périvasculaires de certains organes : testicule, rein, pancréas. De même GOLDMANN y place les cellules interstitielles du testicule et Wassermann les éléments du tissu adipeux.

Mais en dépit de ces différences morphologiques évidentes ces éléments se trouvent associés par des aptitudes réactionnelles ordinairement associées dans une série de processus : a) rôle antimicrobien, fixation et phagocytose des microbes et des corps étrangers (encre de Chine, pyrrhol, substances toxiques). Lorsque l'accumulation dans le filtre est complète on dit qu'il est bloqué. Ce blocage étant d'ailleurs toujours relatif en raison de sa régénération incessante » *d'autant plus active que le colmatage du système est plus complet* » (ROUDIL, Thèse de Toulouse 1929).

b) Rôle dans le métabolisme du foie (hémolyse et biligénie) celui de la cholestérine (xanthelasma, maladies de GAUCHER et de NEUMANN, de CHRISTIAN SCHULLER) et du calcium.

Ces considérations préliminaires permettent déjà de comprendre que les réactions éventuelles du S. R. E. dans l'évolution des cancers spontanés ou provoqués et en particulier dans celle des greffes hétérogènes pourront offrir suivant les cas un degré et une signification très variables sans que l'on puisse en tirer une conclusion précise. Le rôle du S. R. E. dans la production des anticorps au cours des immunités locales ou générales a fait l'objet d'innombrables études dans les infections les plus diverses. Mais les différences séparant celles-ci des tumeurs expliquent que l'application de cette notion à ces dernières reste encore hypothétique ou contestable.

On peut se reporter pour l'historique de la discussion jusqu'en 1929 à la monographie de ROUDIL. Cet auteur qui a bien vu la complexité de la question a recherché l'influence éventuelle de la splénectomie et du blocage isolés ou associés, sur l'évolution du cancer expérimental du goudron. Il a constaté que la première exerce une action favorisante, la seconde une inhibition sur le développement du cancer. Les extraits réticulo-endothéliaux qui selon WATERMANN, exerceraient une action lytique lui ont paru au contraire avoir une action favorable.

Depuis cette époque deux opinions contradictoires ont été soutenues. Les uns admettant une action favorisante du système

reticulo-endothélial sur la croissance des tumeurs, les autres une action inhibitrice.

Enfin comme on pouvait s'y attendre une opinion mixte s'est fait jour d'après laquelle les effets sont variables suivant la dose.

Voici quelques résultats parmi les études les plus récentes. BORGHİ trouve chez les souris porteuses de greffes récentes une hyperplasie du S. R. E. ; par contre au fur et à mesure que la tumeur se développe celui-ci montre des phénomènes d'atrophie surtout dans la rate, le foie et les poumons.

VOLTERRA (1932) A étudié comme BORGHİ, les homo et non les hétéro-greffes). Ses animaux ont été traités de façon variable (badigeonnage au goudron, greffe sur des animaux, les uns réfractaires les autres susceptibles, ligature de la rate avant ou après la greffe etc.). Le S. R. E. montre une réaction histiocytaire plus intense et plus longue chez les animaux réfractaires à la greffe que chez les témoins. Elle est faible ou nulle chez ceux dont la greffe évolue rapidement. Cette réaction de l'appareil réticulo-histiocytaire ne serait pas spécifique pour le cancer et correspondrait à celles observées après les injections de sérum ou d'extraits d'organes. Elle serait due ici à une incorporation de substances protéiques hétérogènes ou de leurs produits de désintégration. (théorie des nécro-hormones de Gaspari).

VOLTERRA soutient donc comme BORGHİ, que le S. R. E. exerce une action d'inhibition ou de résistance.

KROTKINA et AFANASSIEW (1929), au cours de leurs recherches sur les embryomes expérimentaux chez le rat (embryons de 1 à 2 cm. 1/2 broyés et injectés dans le péritoine) ont constaté que le blocage du S. R. E. par des injections répétées d'encre de Chine à 5 % dans le péritoine quelques jours avant, n'active nullement la croissance de ces greffes embryonnaires tératoïdes qui gardent au contraire des dimensions inférieures à celles notées chez les témoins. (Ici, action favorisante du S. R. E.).

PSAROMITAS (1929) a pratiqué des greffes du sarcome de Rous à des souris qui avaient reçu des injections intra-veineuses de saccharate de fer et des injections sous-cutanées de bleu trypan: elles sont restées négatives. Résultats également nuls pour des greffes de cancer du sein à des souris dans les mêmes conditions. Idem pour les greffes d'épithélioma de souris injecté à des poules. Expériences plus intéressantes : Après injection de bleu trypan ou de saccharate de fer, la greffe du sarcome de Rous chez les poules s'est montrée inhibée (tumeur très petite avec régression). Des souris après injection idem n'ont pas montré de différences dans l'évolution des greffes. (Action inhibitrice contestée).

BRUEDA (1931) a pratiqué des greffes hétérogènes (souris-rats) chez des animaux splénectomisés, les injections étaient faites dans la peau et dans les muscles. Résultats variables suivant que la splénectomie était plus ou moins ancienne ; 80 à 90 % de succès dans les greffes faites une à deux semaines après : tumeurs de volume considérable ne se résorbant pas. Par contre greffe négative si on attend 3-4 semaines. Chez les rats normaux de contrôle résorption rapide après une courte période de croissance.

D'autre part l'auteur a étudié l'action du plasma des animaux splénectomisés sur des cultures de tumeurs hétérologues. Il a constaté une croissance plus rapide qu'avec le plasma des animaux normaux qui exercerait donc une action inhibitrice. Comme la réceptivité des rats splénectomisés à la greffe hétérologue ne dure que trois semaines au maximum, 6 injections de colloïdes électro-négatifs ont été faites 10 semaines après la splénectomie pour provoquer une lésion du S. R. E. : Or dans cette série toutes les greffes furent positives. Cette réapparition de la réceptivité établit que non seulement la rate mais le S. R. E. dans son ensemble jouerait un rôle important dans la réaction de défense de l'organisme.

Action des rayons X (Voir plus haut chapitre V).

Après faibles irradiations : greffes négatives ; après des doses élevées : greffes toutes positives.

Parabiose. Si elle est pratiquée entre un rat normal et un rat splénectomisé la greffe consécutive d'une tumeur de souris échoue ; elle est au contraire positive si les deux animaux sont splénectomisés. Donc si l'un d'eux a gardé sa rate il exerce une action protectrice sur l'autre.

L'auteur envisage pour l'interprétation de ces faits que l'inhibition de la croissance des greffes serait due à la sécrétion interne d'une substance spéciale « mésenchymine » sécrétée par la rate et les cellules du système réticulo-endothélial.

BRAUNSTEIN (1931) partant de l'hypothèse que la rate produit des substances anti-cancéreuses, et du fait qu'elle est très active dans le paludisme suppose que chez un cancéreux atteint de malaria l'organe augmente de volume, peut se développer une réaction de défense très marquée intéressant non seulement la rate mais l'ensemble du S. R. E.. Il a donc inoculé la forme tierce de la malaria à des cancéreux, et il a obtenu chez tous les malades une augmentation de la rate avec des réactions diverses dans les tumeurs (hyperémie; tension etc..) conduisant ultérieurement à une régression nette mais transitoire. Il indique lui-même que ce

moyen de traitement ne doit être appliqué qu'au début de la maladie ou comme moyen prophylactique dans les cas suspects. (Action inhibitrice).

ROSKIN a essayé des greffes de sarcome d'oiseaux sur des souris après blocage ; sur 20 animaux, 9 développèrent une tumeur qui atteignit son volume maximum au 60^{me} jour, puis disparut ensuite graduellement. Il a également obtenu la croissance d'un épithéliome de souris sur des poulets après blocage, et de cancer humain sur des souris après blocage idem (Act. inhibitrice)

LIGNAC et KREUZWENEDICH VAN DEN BORNE ont comparé la croissance d'un sarcome chez des souris, les unes normales, les autres injectées avec du bleu trypan ; chez ces dernières la résistance est diminuée, la période de latence raccourcie, l'évolution et la mort plus rapides, les métastases plus nombreuses et plus volumineuses. Ces modifications s'atténuent ou disparaissent dès qu'on transfère la tumeur sur des souris normales.

URBACH et SCHNITZLER injectant par voie sous-cutanée une émulsion néoplasique très diluée eurent des résultats toujours négatifs sur des animaux bloqués. (Act. inhibitrice du S. R. E.)

LUDFORD (1931) a utilisé pour le blocage le bleu trypan. Il a constaté que chez les souris ainsi traitées la résistance aux homo-greffes était nulle ou fortement diminuée. Dans un second mémoire sur la question il montre que l'immunité naturelle ou spontanée peut elle aussi par ce procédé, être diminuée ou abolie.

LUDFORD constate que les colloïdes inorganiques de l'Aluminium et du Soufre exercent la même action de blocage lorsque leur suspension est injectée par voie intra-veineuse immédiatement après la greffe.

La production d'une action identique par des substances aussi différentes que des colorants vitaux et de colloïdes inorganiques paraît légitimer l'hypothèse que ces substances sont captées par les macrophages. (Act. inhibitrice id)

Il n'est pas toujours facile dans ces études expérimentales d'établir si le processus était celui d'une greffe ou d'une inoculation. M^{me} RHODA ERDMANN 1926, après blocage du S. R. E. des souris par l'encre de Chine leur a injecté des filtrats acellulaires ou de simples suspensions d'éléments néoplasiques dans le chloroforme. Les animaux d'expérience ont développé des tumeurs (sarcome ?) chez les témoins normaux ou même après blocage par colorants vitaux, le résultat reste négatif. M^{me} ERDMANN conclut que le blocage aurait exercé ici sur le S. R. E, au lieu de l'action inhibitrice généralement admise, un effet de stimulation permet-

tant la production d'une substance indispensable à la genèse d'une tumeur. (Act. inhibitrice contestée)

Ces résultats ont été confirmés par HAAGEN (1927) mais BUNGELER (1926) n'a pu les retrouver et il reste sceptique sur cette hyperplasie fonctionnelle des histiocytes.

Même conclusion de LÆWENTHAL et WIBEAU (1930) qui, injectant à des rats après blocage, le liquide ascitique provenant de rats porteurs d'épithéliomas, n'ont pas obtenu de tumeurs.

En résumé les études récentes, envisageant le S. R. E. dans son ensemble, paraissent malgré leurs contradictions sur certains points, confirmer l'hypothèse d'un rôle joué par ce dernier dans la réaction d'immunité aux homo et hétéro-greffes.

Au contraire les études surtout anciennes, qui avaient envisagé la rate isolément, présentent des contradictions beaucoup plus marquées. De nombreux auteurs avaient conclu que son ablation, diminuant ou abolissant la résistance, favorisait le succès des greffes. APOLANT, OSER et PRIBRAM, BRUDA.

FICHERA et BRANCATI mélangeant à la tumeur à greffer du tissu de rate et de thymus, ont constaté qu'on réduisait ainsi le nombre des greffes positives. (Toutefois KURKOREN n'a pu vérifier ce fait).

BIACH et WELTEMAN ; OSER et PRIBRAM ont obtenu, avec des injections de pulpe splénique à des rats et souris greffés, un ralentissement et parfois même une disparition complète de la tumeur. D'autre part on sait que plusieurs expérimentateurs (BLUMENTHAL entr'autres) auraient réussi à reproduire des tumeurs chez des rats, à l'aide précisément de la rate d'animaux greffés ; ce fait (discuté) ne serait pas favorable à l'hypothèse d'une action de cytolysé exercée sur la tumeur par les substances solubles de la rate. Mais en fait, comme le note BRAUNSTEIN, il peut s'expliquer par la présence d'embolies microscopiques dans l'organe ; d'autres (MURPHY et CARRA, BINDA) ont cru observer que dans les cultures in vitro l'addition de tissu splénique inhibait les phénomènes de croissance et qu'ils étaient plus marqués au contraire lorsqu'on utilisait le plasma d'animaux splénectomisés. Dans le camp opposé, de nombreux expérimentateurs ayant multiplié les splénectomies, contestent la réalité de cette influence (ROHDENBURG, FIBIGER, et plus récemment Mme DOBROVOLSKAIA avec SAMSONOF). On pourrait toutefois objecter qu'ils ont peut-être attendu trop longtemps après la splénectomie, puisque BRUDA souligne que la déficience du tissu splénique est déjà compensée par la réaction du S. R. E.

En définitive l'étude méthodique des réactions du S. R. E.

bien qu'à peine ouverte ici, a déjà permis des observations importantes. Malgré qu'elles restent contradictoires, la plupart d'entre elles tendent à confirmer que l'action inhibitrice du S. R. E. est un facteur essentiel dans la résistance à une greffe néoplasique hétérologue. Les travaux à venir devront en élucider le mécanisme.

Nous allons examiner dans le chapitre suivant le mécanisme général de l'immunité vis-à-vis des tumeurs et l'origine éventuelle des substances cytolytiques. *L'existence de ces dernières chez les animaux immunisés, longtemps contestée dans les études anciennes* (LAMBERT et HANES) vient d'être soutenue au contraire dans celles plus récentes de LUMSDEN.

CHAPITRE VI

L'immunité dans les greffes hétérologues

Cette question importante dont l'étude vient à peine de s'ouvrir se rattache à la question générale de l'immunité vis-à-vis des tumeurs.

Il faut citer ici la revue critique de UHLENHUTH et SEIFFERT (1925) et surtout l'excellente mise au point apportée par WOGLOM (in *CANCER REVIEW* (1929)). Le pathologiste américain de l'Université de Colombia spécialisé dans l'étude du cancer expérimental y a bien mis en évidence les points faibles des études antérieures. Depuis cette revue critique, qui garde encore toute sa valeur, ont été publiées la série d'études de Thomas LUMSDEN qui, depuis plusieurs années, poursuit au laboratoire du London Hospital, des études expérimentales sur les anti-corps et les sérums cytolytiques en utilisant comme test des cultures *in vitro* de cellules normales ou cancéreuses.

I. — Etudes de Lumsden

La greffe hétérologue l'intéresse surtout comme moyen de provoquer les anticorps et d'obtenir un sérum cytolytique ; il souligne que l'action cytolytique d'un sérum anti-cellules normales ou anti-cancer peut être des plus variables suivant l'animal utilisé. Il considère en effet que la greffe hétérogène peut déterminer chez les animaux injectés l'apparition de trois facteurs distincts de cytolysse. Soit par exemple le cas d'un lapin ayant reçu à plusieurs reprises des greffes de cancer de souris. Son sérum renferme :

1) *un facteur anormal ou du moins présent chez la plupart des animaux adultes l'hétérotoxine* qui exerce une action cytolytique sur les cellules de souris en général. Ce facteur est rapidement détruit par le chauffage du sérum à 56° durant 30 mi-

nutes et l'addition de sérum frais de rat ou de souris est impuissante à restituer au sérum ses propriétés cytolytiques.

2) Anticorps anti-souris développés consécutivement à l'injection. Ils sont très stables, survivant au chauffage pendant 50-60 heures, *n'exerçant pas une action antinéoplasique spécifique.*

3) Anticorps à action anti-néoplasique n'exerçant pas de cytolyse sur les tissus normaux. Ils agissent sur les diverses variétés de cellules malignes, (et pas seulement sur les cellules cancéreuses de souris) utilisées comme antigènes. On conçoit l'intérêt qui s'attache à la démonstration de ce troisième facteur en raison des applications thérapeutiques éventuelles.

LUMSDEN considère que pour ce dernier le mode de démonstration le plus sûr est de faire agir ce sérum anticancéreux sur une culture de tumeur provenant d'un animal distinct de celui qui a fourni l'antigène. Par exemple on fait des injections de cancer du sein à une brebis ; le sérum de celle-ci est ensuite utilisé pour des cultures d'éléments de tissus divers de souris (cancers mammaires, cœur, rein, etc). LUMSDEN y décrit la *mort rapide des cellules cancéreuses contrastant avec la survie des tissus normaux.* Dans l'interprétation de ces faits il développe les considérations théoriques suivantes.

Une greffe hétérologue d'éléments normaux ou néoplasiques issus d'espèces différentes (par exemple sarcome d'oiseau, ou de cobaye sur des rats) dégénère et disparaît après un jour ou deux sous la seule action de l'hétérotoxine. Lorsque les greffes hétérologues sont pratiquées entre animaux voisins l'action cytolytique est moins marquée, les éléments néoplasiques pouvant survivre et même proliférer pendant plusieurs jours. Si on extirpe dans ces conditions un fragment de la tumeur de souris qui, après avoir été greffée au rat est en voie de cytolyse, on constate que la greffe à des rats neufs ne rétablit pas la croissance mais par contre sur la souris, le greffon reprend son activité.

C'est à ce fait d'observation ancienne qu'EHRlich appliquait sa théorie de l'immunité athrepsique, qui supposait la *déficience d'une substance trophique présente seulement dans l'organisme des souris.* On sait que cette théorie est actuellement abandonnée et LUMSDEN en particulier a développé l'objection suivante tirée de l'emploi des cultures : si l'épithéliome de souris en voie de régression chez le rat est extirpé partiellement, ses éléments peuvent survivre et émigrer dans les cultures pendant trois à quatre semaines alors que la portion laissée sur le rat se nécrose rapidement. *Cette régression n'est donc pas due à l'absence d'un facteur trophique mais à l'élaboration continue par le rat d'un principe cyto-*

lytique vis à vis des cellules néoplasiques des souris. Les anticorps existent incontestablement dans le sérum d'un rat normal, mais leur action cytolytique sur les cellules de souris reste faible ou nulle à moins qu'on n'ajoute des leucocytes en particulier des lymphocytes de rat. Dans ce cas cette « cytase » renforce l'action du sérum des cultures et les *cellules de souris sont détruites in-vitro comme elles l'étaient in-vivo* dans l'organisme du rat après greffe.

En ce qui concerne le mode d'action des anticorps sur les éléments néoplasiques, LUMSDEN est arrivé à des conclusions fort intéressantes dont la confirmation donnera lieu sans doute à de nombreuses recherches. Il considère que les cellules néoplasiques de la souris durant leur passage sur le rat s'adaptent et deviennent résistantes aux anti-corps de ce dernier. La comparaison de leurs cultures avec celles de l'épithélioma ordinaire de souris montre leur résistance prolongée, alors que ces dernières sont rapidement détruites. On a souligné plus haut le phénomène inverse d'une adaptation nulle ou insuffisante à propos des greffes hétérogènes dans l'œuf de poulet. Cette résistance ou invulnérabilité vis-à-vis du sérum des rats ne se retrouve plus si on utilise le sérum de lapin. LUMSDEN insiste sur la constance de cette différence établie par de nombreuses expériences.

Si on immunise un rat vis-à-vis du sarcome de JENSEN par la méthode d'auto-vaccination de LUMSDEN (1) on peut démontrer la présence dans son sérum d'anticorps spécifiques anti-cancer car il entraîne désormais la cytolysé de cultures d'épithéliome de souris jusqu'alors développées régulièrement dans du sérum de rat ou de souris normaux. Seules survivent quelques cellules néoplasiques parmi les plus jeunes et les plus résistantes. *Le sérum d'un rat porteur de la tumeur n'exerce pas cette action cytolytique.* De même le sérum d'un rat immunisé contre le sarcome de JENSEN n'exerce pas d'action cytolytique sur les cultures provenant d'un greffon de sarcome Jensen sur souris.

En résumé si des éléments néoplasiques passent pendant quelque temps dans l'organisme d'un animal d'une espèce différente et voisine, ils *acquièrent progressivement une immunité vis-à-vis des anticorps produits par ce nouvel hôte* mais ils perdent leur immunité vis-à-vis des anticorps développés dans l'hôte initial. Par exemple les cellules cancéreuses de souris après passage sur le

(1) Elle consiste à provoquer la regression et la résorption d'une tumeur greffée par des injections interstitielles d'une solution diluée de formol.

Les animaux sont dès lors résistants à une greffe ultérieure.

rat résistent in vitro (cultures) aux anticorps de tumeurs de rat, mais sont désormais sensibles aux anticorps de sérum de souris. LUMSDEN souligne que pour conférer ce pouvoir de protection les cultures in vitro même pendant 3 à 7 jours, dans du sérum de rat, sont inefficaces ; la greffe est toujours indispensable. Cette différence tiendrait à ce que dans la culture in vitro il y a simplement migration cellulaire, mais pas édification de cytoplasme aux dépens des aminoacides du rat. (Sur ce point il y aurait peut-être lieu de faire des réserves, car dans les techniques actuelles des cultures après les derniers progrès introduits par CARREL et FISCHER l'édification ininterrompue de cytoplasme nouveau ne paraît plus faire aucun doute).

Signalons à ce propos que KIMURA pratiquant des cultures de tissus de poulet sur le plasma de canard durant 19-25 jours a observé qu'ils se comportaient dès lors comme ceux du canard et vice versa. Nous reviendrons plus loin sur cette question importante des passages de sarcome du poulet au canard.

LUMSDEN à la fin du mémoire dont nous venons de résumer quelques points conclut que les tumeurs des diverses espèces animales possèdent toutes une même substance ou facteur antigénique qui n'est *pas vraisemblablement un facteur étiologique, mais plus probablement un facteur d'ordre cellulaire.*

En ce qui concerne la localisation des trois facteurs de cytolyse ou de défense mentionnés au début de ce résumé, un post-scriptum de son mémoire donne les précisions suivantes : le facteur anti-néoplasique serait contenu dans les euglobulines du sérum. Les anticorps d'espèce se retrouvent dans les euglobulines et dans les pseudo-globulines, l'hétéro-toxine se retrouverait en partie dans l'euglobuline.

Tel est le bilan actuel des Études expérimentales de Lumsden, qui ne comportent encore, il y insiste, *aucune application thérapeutique aux tumeurs humaines.* L'intérêt de ces recherches, qui se poursuivent, n'en reste pas moins considérable. Elles représentent le premier essai méthodique d'investigations appliquant la culture des tissus à l'Étude des réactions d'Immunité ou de défense dans les tumeurs. Chaque progrès réalisé ici dans la technique expérimentale ou dans l'interprétation théorique contribuera à éclairer la question des greffes hétérologues.

II. — Rôle des lymphocytes dans l'immunité.

Ce seul point suffisait à faire l'objet d'une étude critique spéciale. Depuis que DA FANO a minutieusement étudié l'accu-

mulation des lymphocytes à la périphérie des greffons en voie de régression, on leur a attribué, ainsi qu'aux plasmocytes, un rôle plus ou moins direct dans la production de l'immunité ou de la résistance.

Parmi les auteurs ayant développé cette opinion, on peut citer DA FANO, BAESLA, LOEB, HATER, MOTTRAM, MURPHY, MORTON NAKAHARA, STURM et MAISIN, RUSS, SCOTT, SOKOLOFF, TAYLOR, etc.

Parmi les opposants il faut mentionner surtout CARTER WOOD, (dans le laboratoire duquel ont été effectuées les recherches méthodiques de BULLOCK et RHODENBURG et celles de WOGLOM), MURRAY, M^{me} DANTSCHAKOFF, EWING, ITAMI, MAIDA, CASPARI STEVENSON, KELLERT, LOEPER, SITTENFIELD et PRIME. Nous nous bornerons à opposer les arguments de valeur inégale apportés dans le débat :

1° En faveur du rôle du lymphocyte.

a) Apparition en nombre croissant des lymphocytes à la périphérie du greffon dans les cas de résorption spontanée ou d'immunité provoquée.

b) Tendance à l'hyperplasie des organes lymphoïdes de la souris en cas d'immunité naturelle et au contraire à l'hypoplasie chez les animaux réceptifs.

c) Après augmentation du nombre des lymphocytes du sang provoquée par des procédés divers (par exemple rayons X à doses faibles) accroissement parallèle de la résistance aux homogreffes.

d) Après dose forte de rayons X entraînant une leucopénie, résistance diminuée ou abolie ; certains animaux jusqu'alors réfractaires deviennent sensibles à la greffe.

e) Après splénectomie, diminution de résistance aux greffes, évolution plus rapide de ces dernières (fait contesté, voir plus haut, chapitre V).

2° Contre le rôle du lymphocyte.

a) L'hyperleucocytose provoquée par des moyens divers (picloarpine etc...) n'influence pas le développement des greffes (SITTENFIELD et PRIME, LOEPER et TURPIN etc...). Il en est de même pour la leucémie chez les souris greffées (WOOD).

b) Des rats réfractaires à l'épithélioma de Flexner-Jobling et soumis à des irradiations répétées déterminant une hypolymphocytose conservent leur état de résistance (SITTENFIELD).

c) La splénectomie pratiquée chez des souris avant la greffe

n'influence nullement l'évolution de cette dernière (discuté, voir chapitre V).

d) La lymphocytose péricancéreuse a été spécialement étudiée par BONNIN qui n'a pas retrouvé de concordance nette entre elle et les lésions dégénératives des éléments épithéliaux. Il considère d'autre part avec SABRAZÉS les lymphocytes comme des éléments nettement différenciés incapables de muer en cellules conjonctives. Une lymphocytose locale ne permettrait donc pas de préjuger de la sclérose ultérieure.

e) Les lymphocytes et plasmocytes se rencontrent souvent chez l'homme comme dans les greffons de souris à l'intérieur de tumeurs en pleine activité sans indices de régression.

f) La régression d'hétérogreffes néoplasiques s'effectue parfois (BULLOCK et ROHDENBURG) en l'absence complète de lymphocytes.

g) D'une façon générale l'étude histologique des ganglions chez les animaux porteurs de tumeurs en régression, ne montre pas une réaction cellulaire nette ni surtout parallèle à celle-ci (WOGLOW).

h) La fréquence même des métastases ganglionnaires constitue à elle seule un argument du même ordre.

i) Des auteurs, en particulier STEVENSON ont observé dans les greffes faites à l'intérieur des membranes de l'œuf de poulet que les éléments néoplasiques conservent leur vitalité et leur croissance active au voisinage et même à l'intérieur du greffon de tissu splénique placé à côté d'eux.

Tel est l'ensemble de données contradictoires dont on ne saurait tirer une conclusion définitive. Il nous paraît, comme à WOGLOW que *l'hypothèse initiale du rôle exclusif du lymphocyte* dans la résistance et l'immunité aux homo et hétérogreffes est actuellement difficile à accepter. On doit toutefois retenir deux faits dont le pathologiste américain souligne l'intérêt :

a) les tissus ou greffons morts ne provoquent pas de réaction lymphocytaire.

b) Alors que chez un animal neuf la greffe d'un tissu quelconque, susceptible de provoquer l'immunité détermine invariablement une réaction lymphocytaire périphérique : celle-ci ne réapparaît plus autour des greffes ultérieures de même tissu chez le même animal déjà immunisé.

CHAPITRE VII

Etude synthétique

I. — Les critères d'une heterogreffe positive dans les tumeurs des Mammières (1)

L'ensemble des données que nous venons d'exposer va nous permettre de préciser les caractères fondamentaux du diagnostic d'une greffe positive. Nous essaierons ensuite de les appliquer à la discussion des cas récemment publiés. Indiquons dès maintenant que ce premier essai d'étude critique ne saurait apporter des conclusions définitives en raison de la difficulté d'interprétation et des réserves qui s'attachent encore à certaines observations. Selon nous il est nécessaire que les associations scientifiques ou les congrès consacrés à l'étude du cancer mettent à leur ordre du jour cette question difficile en soumettant à l'examen de cancérologues spécialisés des préparations histologiques des divers cas aux fins de contrôle et de comparaison. Jusque là, les études critiques, et en particulier celle que nous allons esquisser ici, n'auront fait que poser le problème.

A. — *Développement régulier* après une greffe de tumeur maligne, de caractères biologiques et surtout histologiques identiques à ceux de la tumeur utilisée. Qu'il s'agisse d'épithéliome ou de sarcome l'identité absolue est requise. On pourrait observer que dans certaines homogreffes on observe parfois au cours des passages (épithélioma de la souris) des modifications de la structure histologique, par exemple l'apparition d'un type mixte (épithéliosarcome) puis du sarcome pur. Mais ces changements n'apparais-

(1) Nous préférons laisser de côté dans cette étude la question des greffes hétérogènes de tumeurs bénignes, leurs homogreffes ont fait l'objet d'une série d'études importantes sur les tumeurs mammaires bénignes du rat.

sent jamais dès la première génération et sont précisément consécutifs à l'action d'un facteur encore indéterminé qui exige plusieurs passages. Cette notion ne saurait donc être utilisée pour expliquer après une hétérogreffe les discordances de structure par rapport à la tumeur originelle.

Dans le cas récent de tumeur maligne développée chez un médecin (cas VADON) après piqure par l'aiguille d'une seringue renfermant de la lymphe d'un cancer du sein, la nouvelle tumeur était un sarcome distinct de l'épithélioma mammaire initial. Mais en réalité ce cas unique et d'interprétation encore difficile, représenterait plutôt une inoculation. Se reporter à l'Etude complète de LECENE et LACASSAGNE dans les *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1926 (Février).

B. — *Apparition des métastases.* Caractère fondamental mais qui n'est pas indispensable comme le précédent puisqu'il peut faire défaut dans les homogreffes elles-mêmes, sauf lorsqu'on extirpe assez tôt le greffon (poussée consécutive des métastases pulmonaires microscopiques).

C. — *Un caractère beaucoup plus important est le développement régulier des greffes pendant plusieurs générations.* Toutefois il faut se rappeler que les simples granulomes peuvent être greffés (du moins en apparence) pendant plusieurs générations. Pratiquement ces greffes de lésions inflammatoires sont faciles à obtenir chez le rat, et c'est surtout chez cet animal qu'elles en ont si souvent imposé pour une tumeur, mais elles ne vont guère au-delà de trois générations, et montrent d'ailleurs une structure et une évolution différente de celles de la tumeur originelle.

D. — Outre les précédents un criterium supplémentaire se trouve aujourd'hui requis dont les premiers expérimentateurs n'avaient pas soupçonné l'importance : la lignée cellulaire greffée sur l'animal nouveau doit *montrer exclusivement les cellules du greffon et non des cellules de l'hôte*. Nous reviendrons plus loin sur cette notion fondamentale à propos de la curieuse tumeur de KRITSCHESKY et RUBINSTEIN obtenue chez le rat en partant d'un mélanome humain. C'est en réalité un sarcome polymorphe issu du tissu conjonctif des rats greffés et non pas de la tumeur humaine utilisée. Cette distinction fondamentale entre greffe et inoculation proprement dite, sera spécialement discutée à propos des greffes hétérologues des sarcomes d'oiseaux (poule et canard) dans lesquelles elle n'a pas le caractère absolu de netteté qu'elle garde chez les mammifères.

E. — *Intégrité des éléments néoplastiques et absence d'infiltra-*

tion lympho-conjonctive. Au contraire, cette dernière est constante dans les divers granulomes, dans la régression spontanée des tumeurs, dans les réactions d'immunité spontanées ou provoquées vis-à-vis de la greffe et dans les hétéro-greffes néoplasiques habituelles. Dans les diverses variétés de tumeurs malignes, épithéliomes et sarcomes, et dans leurs homo-greffes, elle fait défaut, sauf en cas de nécrose et hormis les cas exceptionnels dans lesquels la nature spéciale du tissu néoplasique (1) détermine une action de tactisme.

F. — L'apparition de la tumeur greffée peut s'effectuer dans des limites variables mais qui ne sauraient excéder trois à quatre semaines (du point de vue macroscopique ou clinique). Au-delà de ce délai c'est un processus d'inoculation comme dans les sarcomes de l'oiseau, qui peut seul être envisagé. (En supposant bien entendu qu'on ait éliminé l'hypothèse du granulome cause habituelle d'erreur).

Tels sont, pour nous borner aux plus importants, les éléments d'appréciation que nous allons appliquer à l'étude critique des tentatives récentes. Nous allons envisager : 1°) les cas dans lesquels l'hypothèse d'une greffe hétérogène véritable peut être nettement éliminée.

2°. — Ceux qui restent discutables (jusqu'à révision des documents histologiques)

3°. — Ceux qui paraissent probants (sous les mêmes réserves)

4°. — Les données positives récemment apportées par l'étude du sarcome des oiseaux, l'intervention d'un agent ou virus filtrant venant ici compliquer l'interprétation.

1 Observations à éliminer du cadre des greffes hétérogenes

A. — *Les recherches d'Heidenhain*

HEIDENHAIN a poursuivi méthodiquement pendant plusieurs années des essais de greffes de tumeurs malignes humaines (sur-

(1) C'est le cas par exemple des chordomes dans lesquels la fonte vacuolaire du cytoplasme détermine une infiltration interstitielle d'éléments lympho-conjonctifs. ALEZAIS et PEYRON ont décrit et figuré ce processus rappelant par certains points celui de l'histogenèse du thymus dans la description de HAMMAR (origine mésenchymateuse des lymphocytes, fonte partielle du reticulum épithélial primitif).

tout du sein) à des souris. 1.650 animaux ont ainsi reçu en des points divers, (tissu sous-cutané, muscle, péritoine, foie) des fragments de tumeurs, tantôt frais, tantôt soumis préalablement à l'autolyse ou à la congélation, 83 ont présenté des tumeurs (47 épithéliomes et 27 sarcomes) apparues de façon très tardive, (en moyenne de 2 à 23 mois après). Les caractères histologiques de ces tumeurs étaient d'ailleurs différents de ceux des tumeurs humaines injectées (par exemple après greffe de cancer de la peau on a observé un sarcome du fémur). Les diverses variétés de tumeurs ainsi obtenues sont admirablement figurées et décrites (microphotos) dans la monographie résumant ces travaux. (*Über das Problem der bosartigen Geschwulste*, chez Springer, Berlin, 1928). L'auteur éliminant avec raison l'hypothèse d'une greffe considère qu'il a réalisé une inoculation en partant de l'agent cancérigène qui serait libéré au cours de la désintégration des cellules tumorales transplantées (autolyse facilitée dans certains cas par chauffage ou la congélation préalable du greffon). HEIDENHAIN indique que son point de départ a été l'examen critique des travaux de KEYSSER qui aurait réussi dans 4 cas l'inoculation de greffe des cancers humains sur la souris. Il considère qu'on doit préalablement provoquer la cytolyse du greffon pour libérer sans le détruire l'agent pathogène; et suivant la région de l'organisme de l'animal où agira ce dernier (épithélium ou tissu conjonctif) des épithéliomes ou des sarcomes se développeront et ainsi se manifestera leur unité étiologique. Pour expliquer les discordances entre le siège de la greffe et les tumeurs apparues consécutivement, l'auteur allemand essaie de montrer que la *propagation ou résorption des cellules* s'est opérée tantôt par voie sanguine, tantôt par voie lymphatique.

En réalité le fait que la tumeur de souris ne s'est presque jamais développée au point exact de la greffe, permet à lui seul de penser qu'il s'agit simplement de tumeurs spontanées. Néanmoins HEIDENHAIN souligne la présence sur certains animaux de plusieurs tumeurs de types distincts (par exemple épithéliome mammaire et sarcome de l'utérus), comme un argument en faveur d'une hypothèse étiologique uniciste. Ses conclusions n'ont pas manqué d'être contestées par une série d'auteurs qualifiés (en particulier en Allemagne par FISCHER-WASELS), (*Monch. Med. Wochensh.* 1928, p. 949) et en Angleterre par CRAMER (*Lancet* 1928 T. I, p. 1347).

CRAMER dans sa critique a bien montré que HEIDENHAIN, méconnaissant la fréquence des tumeurs spontanées chez les souris adultes jeunes attribuait leur apparition à la greffe bien antérieure.

re du cancer humain. Il est évident que leur apparition, même en cas de nouvelle tumeur par inoculation, devrait être beaucoup plus rapide si ce lien étiologique était exact. « HEIDENHAIN dit CRAMER, attribue à tort à Bashford, l'idée que les tumeurs spontanées de la souris sont très rares (une pour 2.500). Cette proportion ne s'appliquait en réalité qu'aux animaux très jeunes ». La fréquence chez les adultes est plus considérable comme l'ont établi les recherches de MURRAY (IV^e Rapport de l'Institut anglais du Cancer 1911). Sur 562 souris femelles de tout âge, 92 tumeurs vérifiées se répartissant comme suit aux divers âges : au-dessous de 9 mois, mamelle : 0 ; tissus divers, 5 cas ; de 9 à 11 mois 1 et 12. De 12 à 17 mois : 12 et 18. De 15 à 17 : 2 et 28 ; de 18 à 20 : 2 ; de 21 à 23 : 1 et 9. Après 24 mois 3 et 8.

Si on compare aux mêmes périodes les souris à tumeurs d'HEIDENHAIN on retrouve cette même augmentation progressive suivant l'âge. Voici le tableau d'après CRAMER.

De trois mois et demi à 5 mois et demi après la greffe :	5 cas.
De 6 mois à 9	: 14 cas.
De 9 mois à 15	: 23 cas.
De 15 m. et demi à 25	: 23 cas.

Entre ce dernier groupe des souris d'HEIDENHAIN et les trois derniers groupes de la statistique de MURRAY, CRAMER considère qu'on peut accepter la concordance en remarquant que les souris d'HEIDENHAIN avaient en moyenne trois mois au moment de la greffe.

Le pourcentage de cancers dans l'élevage de MURRAY depuis la naissance jusqu'à la mort est environ de 16,3 % et dépasse ainsi de beaucoup celui des tumeurs obtenues par HEIDENHAIN (5,6 %). Cette différence peut tenir à la proportion peut-être considérable des mâles dans la série d'HEIDENHAIN. Mais de toute façon on voit que la proportion de cancers obtenus par HEIDENHAIN ne dépasse pas celle d'un élevage normal, ce qui contredit l'hypothèse de l'inoculation envisagée par lui, *car dans ce cas le nombre de tumeurs provoquées s'ajoutant à celui des tumeurs spontanées aurait dû donner un chiffre bien supérieur.* L'argumentation du biologiste de l'Institut anglais du Cancer paraît bien difficile à réfuter ; il note que la seule différence entre les deux séries est la fréquence considérable de sarcomes obtenus par HEIDENHAIN. Mais elle peut s'expliquer car MURRAY avait éliminé de ses statistiques des tumeurs discutables telles que les lymphomes, les tumeurs du poumon etc. qui figurent au contraire dans celles d'HEIDENHAIN. Du reste les statistiques beaucoup plus étendues et plus récentes de miss SLYE (6.000 tumeurs sur environ 60.000 autopsies à l'Ins-

titut de Chicago) donnent la proportion moyenne de 8 %, qui sans atteindre celle de MURRAY reste encore supérieure à celle obtenue par HEIDENHAIN. La proportion des sarcomes vrais observés par miss SLYE est également inférieure à celle des séries de HEIDENHAIN précisément parce qu'elle exclut les variétés discutables telles que les lymphomes.

HEIDENHAIN a répondu à maintes reprises à ces objections. Il indique par exemple que 6 de ses tumeurs se développèrent au point même de la greffe et une autre dans le ganglion avoisinant les lymphatiques de la région. Dans une de ses notes récentes (Zeitsch. f. Krebsf. T. 28 p. 445) il complète ses statistiques antérieures. Sur 2070 souris traitées, 171 soit 8,2 % ont montré une tumeur, pourcentage qui atteindrait et dépasserait même celui de miss SLYE. Au contraire chez les animaux témoins non injectés de son élevage, le nombre des tumeurs spontanées est resté bien inférieur (24 sur 1700 souris soit 1,40 %). Enfin les tumeurs mammaires ont montré chez les animaux injectés une fréquence (35 %) *beaucoup plus faible que celle observée dans les tumeurs spontanées de souris* (90 à 95 %).

Une autre objection de HEIDENHAIN (celle-ci fondée) vise le pourcentage relativement élevé de miss SLYE. Elle réunit ensemble avec les cancers vrais des tumeurs bénignes et des cas de métastases. HEIDENHAIN signale certaines statistiques récentes, donnant pour les tumeurs spontanées, une proportion voisine de la sienne (1,40 %).

Autre argument intéressant mais discutable. Sur les 38 tumeurs spontanées de souris normales de son élevage il n'a jamais observé un cas de tumeurs multiples distinctes, par contre il en trouve 6 chez ses animaux injectés.

Peut-on tirer de ces arguments contradictoires une conclusion ferme ? Il serait sans doute téméraire d'affirmer que les injections de nombreuses tumeurs humaines pratiquées par l'auteur allemand n'ont pas contribué à l'apparition des tumeurs observées par lui, mais il n'en a pas donné une démonstration satisfaisante. Telle est bien l'opinion des pathologistes et cancérologistes allemands ayant pu suivre de près ses diverses démonstrations.

L'avenir dira ce qu'il faut penser de cette libération de l'agent cancérigène par simple autolyse prolongée in vivo et si l'inoculation d'un facteur cancérigène entre espèces aussi éloignées peut s'effectuer normalement sans qu'il y ait lieu de faire intervenir (ou de modifier expérimentalement) des facteurs spéciaux de réceptivité ou de résistance. Mais pour l'objet de notre étude il nous suffit de conclure, d'accord avec HEIDENHAIN lui-même, que

l'expérimentation méthodique et prolongée que nous venons de résumer n'apporte pas le moindre argument en faveur de la greffe hétérogène proprement dite.

B. Le cas de Kritschewsky et Rubinstein

Ces auteurs transplantant un mélano-sarcome humain à des rats ont obtenu après 45 jours une tumeur du volume d'une mandarine. Malgré que la structure ne soit peut-être pas décrite et surtout figurée avec toutes les précisions désirables, il paraît évident conformément à leur opinion, que cette tumeur (qui lors de leur premier mémoire de 1928 atteignait son 24^e passage) est une néoplasie distincte issue des cellules conjonctives de rat. Ils ont fait une étude sérologique (immunité, anticorps etc...) dont les conclusions sont intéressantes, bien qu'obscures sur certains

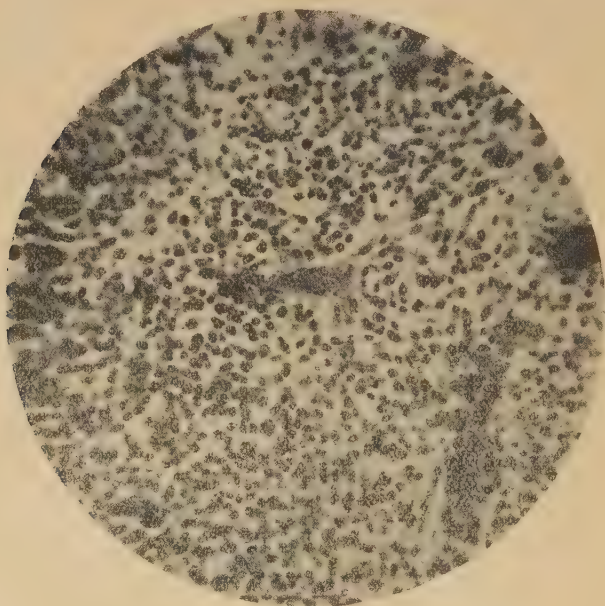


FIG. 10. Empruntée au mémoire de KRITSCHESKY et RUBINSTEIN (*Zeitsc. f. Krebsf*)

Montre la configuration générale d'une tumeur développée chez le rat consécutivement à une greffe de mélanome humain. Elle atteignait au moment de la publication de leur premier mémoire son 24^{me} passage. La structure histologique qui rappelle ici celle d'un myxosarcome d'après ces auteurs, s'est légèrement modifiée ultérieurement en prenant les apparences d'un angio-endothéliome.

points. Les éléments néoplasiques ne contiennent pas selon eux de protéines humaines, mais seulement celles de rat. Ils ont voulu vérifier ensuite si l'antigène hétérogène (terminologie de Forssner) se trouve dans les tumeurs greffées à des animaux qui ne les possèdent pas dans leurs cellules normales. Ils ont ainsi comparé sur ce point leur tumeur, avec un épithélioma de souris, et la tumeur épithéliale Flexner-Jobling du rat. Cet antigène hétérogène a été retrouvé dans ces dernières, mais faisait défaut dans leur tumeur. Ce fait leur paraît un nouvel argument contre l'hypothèse d'une greffe. Ils ont d'autre part constaté que cette tumeur du rat, dont les greffes sont positives dans 75 % des cas, peut être reproduite par injection du sang de rat porteur de greffe (25 % de succès) ainsi que par filtrat à travers bougie Berkefield N (30 % de succès).

Dans un second mémoire (*Zeitsch. f. Krebsf.* 1931, T. XXXIV) ils étudient les cultures *in vitro* de cet angiosarcome du rat, signalent l'absence de cinèses et la possibilité de greffer avec succès à des rats des cultures *in vitro*.

En résumé et suivant l'opinion même des auteurs russes, *cette tumeur ne doit pas figurer dans le cadre des hétérogreffes*. On peut se demander d'ailleurs, malgré que le néoplasme ait atteint en 1928 son 24^e passage, s'il s'agit bien d'une tumeur conjonctive vraie et surtout maligne ; le type histologique vraiment spécial difficile à classer, est certainement plus proche des granulomes pseudo-angiomateux que d'un véritable sarcome. Pour tous ceux qui ont vérifié la prédominance chez le rat des sarcomes vrais de type fibroblastique, une telle structure voisine des granulomes, apparue après une greffe hétérogène appelle évidemment des réserves. Celles-ci seraient faciles à écarter si les auteurs avaient apporté des précisions satisfaisantes sur l'évolution de ces greffes néoplasiques et leurs métastases éventuelles. Mais elles font précisément défaut.

Deuxième série de faits

II. *Les cas douteux et discutables*. FLASZEN et WACHTEL (1930) ont greffé, avec des résultats qu'ils considèrent comme positifs, un cancer de l'utérus humain de type baso-cellulaire à la souris. Sur trois souris blanches ayant reçu au préalable un traitement alcalinisant, ils ont pratiqué une injection sous-cutanée de bouillie du cancer du col (Le petit nombre des animaux d'expérience doit être immédiatement souligné). Deux des souris sont mortes sans trace de tumeur, l'une peu après, l'autre au bout de deux mois ; la troisième présentait au bout de quelques jours

une petite tumeur au point de la greffe qui atteignit progressivement le volume d'une noisette. A ce moment l'animal fut sacrifié, la tumeur broyée et injectée à trois souris préparées de la même façon. L'une d'elles présenta dès le début une suppuration, les deux autres développèrent des tumeurs qui furent utilisées pour des greffes ultérieures après 4 et 5 semaines. *La 3^e génération comprend ainsi deux séries : 2) huit souris dont quatre préparées de la même façon : les unes et les autres développèrent des greffes qui évoluèrent plus rapidement et avec une tendance plus marquée aux métastases chez les animaux préparés. La mort survint*



FIG. 11. Empruntée au mémoire de FLAZEN et WACHTEL (*Zeitsc. f. Krebsf.*) Greffe d'un cancer du col de l'utérus humain à la souris. Vue macroscopique, à l'autopsie d'un des animaux greffés. Enormes métastases dans les ganglions iliaques, les reins et l'aisselle (il est regrettable que les auteurs n'aient pas donné une figure histologique de ces nodules métastatiques).

entre le 21^e et le 41^e jour. Les deux animaux qui survécurent le plus longtemps étaient des femelles greffées au cours de la gestation et qui allaitèrent pendant la maladie. Les auteurs soulignent ce nouvel exemple de l'action inhibitrice exercée par la lactation.

b) seconde série, 5 souris non préparées, greffes toutes positives, volumineuses tumeurs.

4^e génération. 4 souris préparées, greffes toutes positives. Aux 5^e, 6^e et 7^e générations le pourcentage des animaux positifs atteignait 100 %. À l'autopsie des animaux on a constaté de nombreuses métastases : iliaques, rénales, auxiliaires (*pas de description histologique de ces métastases*).

A noter 1^o) que les greffes jusqu'à la 3^e génération furent toujours pratiquées sur des souris mâles pour éviter l'objection de tumeur spontanée. 2^o) que l'analyse chimique de ces tumeurs greffées (Professeur ALBRECHT) n'a pas permis de retrouver des traces d'albumine humaine (objection éventuelle contre la greffe). 3^o) que les auteurs indiquent à la fin de leur mémoire avoir également réussi sur la souris la greffe d'un second épithéliome du col, d'un cancer des lèvres, d'un cancer mammaire. Ils ajoutent enfin que des essais faits sur des lapins permettent beaucoup d'espérer.

Nous estimons que ces derniers résultats, y compris ceux de la première greffe, seule rapportée avec détails, *appellent de sérieuses réserves*. L'identité histologique de la tumeur utilisée et de ses greffes ne ressort pas avec évidence de la description histologique concise, ni surtout des microphotos. Une bonne figure histologique relative aux métastases aurait suffi à lever tous les doutes. Les auteurs insistent sur l'importance, pour la croissance de la tumeur maligne, de la réaction alcaline étudiée par eux antérieurement (*Klin. Wochensc.* 1929). Ils n'apportent d'ailleurs aucune précision sur cette technique se réservant d'y revenir le jour où ils auraient réussi à la rendre rapide et simple. Or il faut noter que *depuis ce mémoire de 1930 ils ne sont plus revenus sur la question*, et en particulier n'ont pas publié leurs trois nouveaux cas de greffe de cancers humains. Dans ces conditions il paraît prudent de maintenir provisoirement cette observation parmi les cas douteux.

BLUMENTHAL et AULER. Cas pouvant être considéré également comme douteux, un seul animal ayant présenté une tumeur qui n'a pas elle-même été greffée.

Le cas de KEYSSER ; (greffe d'une métastase de sarcome scrotal humain chez des souris), ne saurait davantage être classé parmi les cas démonstratifs ; quelques animaux seulement furent

greffés, un seul montra deux mois après à l'autopsie une tumeur du foie dont la greffe put être faite sur plusieurs générations. Histologiquement la nature sarcomateuse des lésions, *confirmée par l'examen d'ASCHOFF ne saurait être mise en doute*. KEYSSER, pour éliminer l'objection de tumeur spontanée, souligne que le sarcome du foie est inconnu chez la souris, ce qui n'est pas rigoureusement exact. Ici encore la valeur de l'observation serait beaucoup plus considérable si on avait utilisé un plus grand nombre d'animaux pour le premier passage.

KEYSSER a d'ailleurs pratiqué d'autres essais de valeur inégale ou douteuse. Il a utilisé un sarcome cutané humain qui donna un sarcome fusiforme du foie. Puis une métastase ganglionnaire d'épithéliome avec laquelle il obtint un sarcome globocellulaire des muscles ; un épithélioma branchial qui donna un adénocarcinome du poumon, et enfin un cancer du foie à cellules cylindriques avec lequel il obtint une néoplasie carcinomateuse. Il élimine dans ces divers cas l'hypothèse d'une simple coexistence de tumeur spontanée.

TROISIER conduit par ses études sur les groupes sanguins des anthropoïdes à constater la parenté extrême du sang des chimpanzés et celui de certains hommes, a fait depuis 1924 une série de tentatives de transmission de tumeurs.

1) Par voie digestive (avec LIMOUSIN). Essai d'inoculation à un chimpanzé auquel on fit ingérer pendant quatre mois en les mélangeant à sa nourriture, des fragments de cancer humain de l'appareil digestif, résultats négatifs.

2) *Par greffe*. Tumeurs humaines diverses (peau, sein, injection de liquides pleuraux). Dans un cas, en se basant sur l'identité de l'agglutinogène A de l'homme et du chimpanzé, il a fait à un chimpanzé du groupe II, la greffe d'une tumeur provenant d'une femme du groupe II. Résultats toujours négatifs.

Par contre récemment un jeune chimpanzé qui avait reçu dans le tissu cellulaire de l'orbite des fragments (1 cc. environ) d'un mélanome choroidien (extirpé par MORAX) a permis des constatations intéressantes. L'autopsie (70 jours après la greffe tuberculeuse généralisée) montra une tumeur noire bien limitée de 16^{mm}, environ de longueur sur 4 à 5 mm. de largeur et d'épaisseur. Cette tumeur faisait corps avec le tissu conjonctif sur lequel sa couleur, franchement noire, la faisait vivement contraster. Sa consistance molle était néanmoins plus ferme que celle du tissu humoral humain inoculé deux mois auparavant. Pas d'adénopathie régionale, aucune métastase.

TROISIER vient de publier dans les *Annales de l'Institut Pas-*

teur (novembre 1930) l'étude histologique de la tumeur humaine et du greffon du chimpanzé et nous sommes heureux de pouvoir reproduire grâce à son obligeance, deux des figures de son mémoire (fig. 12 et 13).

A un fort grossissement la tumeur humaine se montre constituée par des cellules assez irrégulièrement réparties, à noyau clair relativement volumineux, avec un nucléole acidophile souvent très gros (3 à 4 γ de diamètre). La chromatine nucléaire est abondante, disposée en fins réseaux. Le protoplasma de la cellule enfin, est également peu teinté par les colorants protoplasmiques.

Les cellules se chargent çà et là de granulations brunâtres de mélanine qui encombrant plus ou moins le protoplasme. Dans les zones noires, la mélanine surcharge massivement les cellules, et arrive à cacher le noyau qui sans artifice, est difficilement colorable.

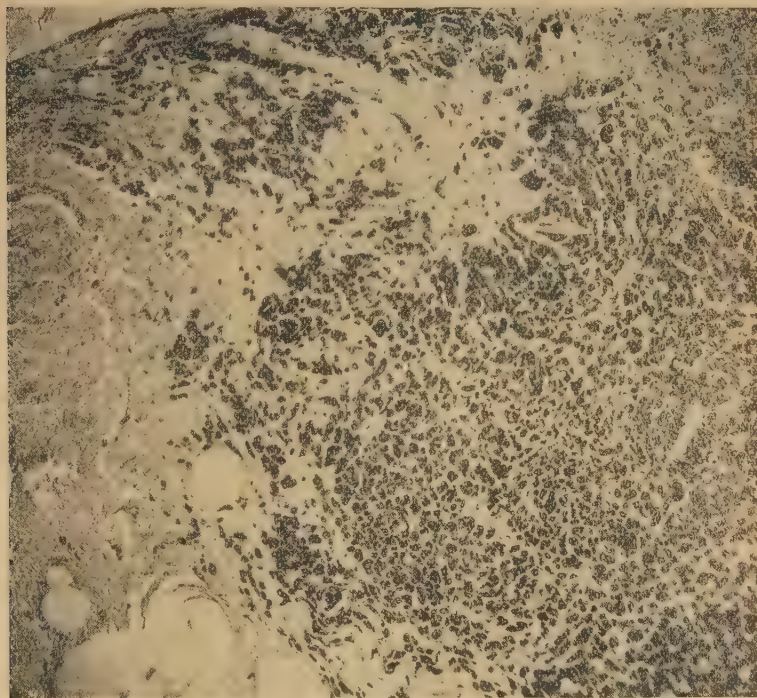


FIG. 12. Empruntée à TROISIER (*Ann. de l'Institut Pasteur 1930*) Essai de greffe d'un mélanome humain au Chimpanzé. Vue d'ensemble montrant la topographie du greffon dans le tissu cellulaire de l'orbite. Animal mort de tuberculose 70 jours après la greffe. A gauche tissu cellulo adipeux ; à droite et au centre masse du greffon, en haut travées et amas irréguliers d'éléments pigmentés traduisant selon TROISIER la pénétration du tissu conjonctif de l'orbite par le tissu néoplasique.

Le même aspect histologique se retrouve dans les coupes du mélanome du singe, avec cette seule réserve qu'il n'existe pas de cellules achromatiques ; toutes sont chargées d'une mélanine identique à celle



FIG. 13. Même préparation vue à un fort grossissement des éléments pigmentés surchargés de mélanine constituant le greffon. En haut une cavité vasculaire. La structure de ces éléments paraît identique à celle du mélanome humain utilisé. Toutefois les éléments achromiques ou peu différenciés de ce dernier ne se retrouvent pas ici.

du sarcome humain. La densité de la surcharge mélanique est telle, qu'il est souvent difficile, comme dans le mélanome de l'orbite de colorer le noyau.

On trouve également les mêmes sinusoïdes vasculaires, de forme identique, constitués par des parois semblables. Nous avons soumis parallèlement nos coupes à la dépigmentation à l'acide chromique à 1 % pour juger de l'état des noyaux dans le mélanome d'inoculation. La dépigmentation de ces tumeurs est facile et dans le même temps : 24 heures pour toutes deux. Nouvel argument pour l'identité de la mélanine humaine et de la simiesque. La dépigmentation permet enfin de mettre en valeur la présence quasi constante des noyaux des cellules mélanophores : noyaux de forme irrégulière, ovoïde, fusiforme, triangulaire, polyédrique, du fait de la pression latérale des masses pigmentaires.

En certains points on trouve dans les deux tumeurs des cellules à plusieurs noyaux. Ajoutons même que quelques cellules chez le chimpanzé rappellent des cellules de Langherans.

Il n'existe enfin au pourtour de la tumeur greffée aucune réaction lympho-conjonctive, aucune cellule géante, pas plus qu'il n'y a de zones de nécrose au centre de la tumeur.

Mais TROISIER tout en soulignant les apparences de vitalité du greffon, fait avec raison, des réserves sur les conclusions à tirer de l'expérience « *notre greffe réussie manifestait-elle des signes indiscutables d'accroissement et d'un certain degré de malignité ? La réponse est sur ce point infiniment délicate.* Et plus loin : « *greffe hétéroplastique réussie de cellules néoplasiques veut-elle dire inoculation de la maladie cancéreuse réussie d'une espèce à une autre ? Sur ce point nous devons faire les plus expresses réserves* ». Il faut remarquer que le terme d'inoculation doit s'appliquer strictement à l'apparition d'une nouvelle tumeur sous l'influence d'un agent infectieux éventuel; très probablement TROISIER a voulu parler ici d'une simple greffe. A. PEYRON qui a pu examiner les préparations correspondantes aux figures reproduites ci-contre, a été également frappé par la similitude entre les éléments pigmentaires du greffon et ceux de la tumeur humaine. Mais le caractère le plus inattendu et qui donne à ce cas un intérêt particulier, c'est l'absence complète d'éléments lympho-conjonctifs. Leur réaction aurait-elle été simplement temporaire ou au contraire aurait-elle fait complètement défaut ? Cette dernière éventualité est peu probable d'après tout ce que nous savons sur l'évolution des hétéro et même des homogreffes. Mais ce point ne pourra être élucidé dorénavant dans les cas de cet ordre que par la comparaison des greffons multiples pratiquée à la même date sur un même animal et extirpés ensuite à intervalles rappro-

chés. On pourra ainsi éliminer l'objection que soulève naturellement ici l'absence de réaction : à savoir que les éléments pigmentés seraient en réalité des éléments conjonctifs du chimpanzé ayant résorbé les pigments de la tumeur humaine. Il faut ajouter immédiatement qu'ici la structure histologique n'est guère favorable à cette hypothèse.

Quoi qu'il en soit ce cas tendrait à indiquer, contrairement à certains des essais antérieurs, que les hétéogreffes néoplasiques entre l'homme et les anthropoïdes peuvent offrir des particularités spéciales liées peut-être aux affinités zoologiques. Dans les expérimentations à venir il serait indiqué de pratiquer ces greffes dans chaque cas sur plusieurs animaux. Il serait indispensable d'autre part que les animaux soient neufs, c'est-à-dire n'aient pas reçu, au moins une greffe ou injection de tumeur humaine. Malheureusement la difficulté d'obtenir en nombre suffisant des anthropoïdes tels que le chimpanzé, explique que cette condition importante n'ait pu être réalisée jusqu'ici. Certains animaux utilisés dans les essais antérieurs de TROISIER avaient reçu à plusieurs reprises des greffons ou des injections de liquides provenant de tumeurs humaines qui ont dû nécessairement, si l'on s'en rapporte à ce que nous savons de la souris, développer ou renforcer leur immunité aux greffes ultérieures.

III^e Série. *Cas positifs*

PUTNOCKY (1930) en utilisant un épithéliome de souris maintenu depuis longtemps en greffe (60 générations) à l'Institut de Pathologie générale de Vienne, a obtenu son passage sur le rat avec finalement un pourcentage de succès de 100 %, mais après avoir au début, fait pendant plusieurs générations, des passages rapides avec des greffons jeunes — Au début de son expérimentation — il traitait préalablement les rats par l'acide lactique — il a reconnu ensuite que ce traitement n'exerçait aucun effet favorable spécial. Le professeur BALOGH, de Buda-Pesth, dans le laboratoire duquel ces recherches ont été effectuées confirme le succès de la greffe et l'identité de la souche épithéliale transplantée sur les rats avec celle développée initialement sur la souris. Cette opinion d'un anatomo-pathologiste autorisé devant laquelle il faut s'incliner, nous paraît suffire à écarter les réserves qu'on aurait pu faire devant un succès aussi complet. L'observation de PUTNOCKY doit donc être considérée comme un cas positif (le seul jusqu'à présent bien démontré de greffe hétérologue de cancer épithélial chez les mammifères).

Greffe hétérologue chez les oiseaux

Les premiers essais (1) furent ceux de FUSHINAMI et SUZUE (1929) qui ne réussirent pas à greffer le sarcome de la poule au pigeon. Toutefois en transplantant à des poulets le poumon d'un pigeon porteur de ce greffon en résorption, ils obtenaient la tumeur habituelle. S'appuyant ici sur l'absence macro et microscopique de métastases dans le poumon de pigeon, ils considèrent qu'ils ont reproduit la tumeur à l'aide de l'agent sarcomatogène présent dans le sang du pigeon. Ils ne s'agit donc pas ici d'une greffe.

Dans une seconde étude FUSHINAMI et HATANO apportent des résultats décisifs. Ils ont réussi à greffer, avec 100 % de résultats positifs chez des canards, un myxosarcome du poulet qui paraît être le cas initial de FUSHINAMI greffé en 1911. Sur 150 canards, ils trouvent seulement deux animaux résistants. Fait curieux l'évolution de la tumeur fut même plus rapide chez les canards qui mouraient après 15 à 20 jours. Histologiquement mêmes dispositions que chez la poule, mais avec une nécrose peut-être moins marquée. A noter une hypertrophie de la rate qui faisait défaut chez les poulets. La tumeur a pu être maintenue sans interruption chez le canard pendant un minimum de 40 générations. Mais, fait à souligner, *elle n'a jamais donné chez lui les métastases habituelles*. Les auteurs japonais admettent ici une véritable greffe, c'est-à-dire l'adaptation de la lignée cellulaire du poulet à l'organisme du canard sans transformation néoplasique des cellules de ce dernier ; ils signalent d'autre part que des greffes pratiquées sur des mammifères peuvent garder longtemps leur vitalité ou du moins leur pouvoir pathogène lorsqu'on les transfère à nouveau sur des oiseaux, (Par exemple après 15 jours dans le tissu sous-cutané du cobaye et même 35 jours chez le crapaud). De même la greffe de tissu pulmonaire provenant de cobayes, de rats, de crapauds porteurs

(1) On sait que les sarcomes des oiseaux étudiés d'abord et presque simultanément à l'Institut Rockefeller et au Japon, ont pris une importance capitale dans l'étude du cancer parce qu'on peut y mettre en évidence une substance filtrante (très probablement un virus) permettant d'obtenir la tumeur sans intervention des cellules, c'est-à-dire par inoculation et pas seulement par greffe. Chez les mammifères malgré les nombreuses tentatives récentes on n'est pas encore parvenu à séparer de la cellule la substance filtrante qu'elle hébergerait (ou élaborerait) suivant certains auteurs.

Consulter les monographies récentes du laboratoire de A. PEYRON publiées dans la Revue de Pathologie Comparée. MAKOWER. Sur les tumeurs spontanées des Oiseaux (Lefrançois, ed. 1931). NICOLAI. Etude expérimentale des Tumeurs spontanées (1931, Idem.).

d'un greffon a permis de reproduire le sarcome. Ils auraient eu ainsi un résultat positif avec le poumon de rat et plusieurs avec celui du crapaud. Par contre résultats négatifs avec la rate du rat, le foie et la rate de crapaud. Avec le poumon de crapaud les résultats ont été positifs 5 à 6 jours après la greffe et dans un cas,



FIG. 14 Empruntée au mémoire de DE LIGNERIS (*am. Journ. of. Cancer* 1932). Essai de greffe hétérogène du sarcome de ROUS sur le dindon. En haut tumeur développée dans le muscle pectoral mais qui est en voie de régression et de nécrose. Au-dessous foie criblé de nodules métastatiques souvent hémorragiques expliquant la présence du sang dans le péritoine. En fait la greffe hétérogène n'est pas démontrée dans les cas de cet ordre en raison de la régression habituelle de la tumeur greffée et en dépit du développement de nodules métastatiques.

beaucoup plus rare au 15^e jour. Récemment (1931) GYE ayant reçu de FUSHINAMI un extrait desséché de la tumeur de canard a obtenu facilement son passage sur le poulet et vice versa ; il remarque d'ailleurs qu'elle est bien difficile à distinguer par ses caractères biologiques ou histologiques de la tumeur de Rous. GYE a fait d'autre part une série d'expériences intéressantes l'amenant à conclure, contrairement à FUSHINAMI, qu'il ne s'agit pas de greffe proprement dite, mais d'une prolifération directe des cellules de l'hôte d'espèce différente sous l'influence du virus. Après filtrat (1) d'un greffon de poulet dont il a injecté 1 cc. à de jeunes canards, il reproduit la tumeur chez ce dernier mais avec de grandes variations suivant l'âge des animaux (mort plus rapide chez les jeunes) et suivant leur race. En mélangeant au filtrat de tumeur de canard destiné à être injecté à de jeunes canards, du sérum de chèvre préalablement traitée à plusieurs reprises par des injections du filtrat de la tumeur de poulet l'agent pathogène se trouve neutralisé et le sarcome ne se reproduit pas. Il fait remarquer avec raison qu'on ne voit pas comment cet anti-sérum pourrait tuer les éléments néoplasiques du canard. C'est donc ici l'agent pathogène qui se trouve neutralisé.

GYE souligne que les canards meurent plus vite mais sans ulcération ni métastases les poulets ont une survie plus longue et une tumeur plus volumineuse.

Plus récemment (1932) de LIGNERIS a exposé les résultats de cette tentative de greffe sur des pintades et des dindons. Moins heureux que les auteurs précédents il n'a pu obtenir un passage permanent de la tumeur de Rous. *Il a dû recourir à la méthode de greffe en zig-zag (retour temporaire sur le poulet)* pour la maintenir sur ses animaux durant plusieurs générations. Ces greffons hétérologues après avoir atteint un volume parfois considérable présentèrent toujours une régression plus ou moins rapide. Dans ces conditions leur passage sur de nouveaux animaux échouait toujours, mais par contre lorsqu'il était pratiqué sur le poulet, la tumeur reprenait son évolution habituelle. L'auteur souligne le développement parfois prolongé de métastases alors que le greffon était déjà nettement en régression.

Ces faits en apparence paradoxaux résultent précisément de la diffusion de l'agent pathogène dans le sang. PEYRON, (dont de LIGNERIS ne paraît pas connaître les travaux), a montré depuis

(1) Il ne s'agit pas en réalité d'un filtrat sur bougie, mais seulement sur un mélange de pulpe de papier et de sable. GYE estime qu'il suffit à arrêter les cellules.

longtemps que les nodules viscéraux (gésier, myocarde, poumon) sont souvent des pseudo-métastases issues directement de la prolifération des éléments conjonctifs et musculaires des organes sous l'influence du virus. A noter enfin qu'après filtrat sur des bougies, les résultats sont restés toujours négatifs et que *les greffes elles-mêmes ont également échoué sur le canard et l'oie.*

De LIGNERIS termine son mémoire en suggérant de pratiquer la greffe sur des hybrides (coq-pintade, coq-dindon).

En résumé les diverses variétés de sarcome vrai de la poule peuvent être transférées à des espèces voisines comme le canard et la pintade; toutefois pour cette dernière le passage prolongé n'a pas encore été obtenu. Il paraît probable, sans qu'on puisse toutefois généraliser cette notion, qu'il s'agit non de greffe mais d'inoculation. On se reportera pour l'étude immunologique du sarcome des oiseaux à la récente et importante étude d'ANDREWES (*Jour. of. Pathol. and Bact.* 1931 t. 34). Il met en évidence que le sérum sanguin des coqs, porteurs de tumeur spontanée, de types même divers, peut neutraliser, à un degré variable, l'action pathogène d'un filtrat de tumeur de Rous.

CHAPITRE VIII

Les difficultés techniques actuelles et l'avenir des hétérogreffes du cancer

I. Conditions de réalisation

Pour montrer que cette dernière est difficile et le restera sans doute longtemps, nous allons rapporter d'abord un essai d'hétérogreffe d'un mélanome humain au rat tenté par PEYRON et NEBENZAHL. (Résumé d'une observation destinée à être publiée ultérieurement).

Homme 53 ans, présentant une petite tumeur superficielle cutanée de la région cervicale. Une biopsie fut faite par le Dr PLANTEVIN. A l'examen histologique M. PEYRON, s'appuyant sur la configuration générale (amas alvéolaires), les caractères des éléments cellulaires (architecture fibrillaire de forme variable) et malgré l'absence de pigment, porta le diagnostic de mélanome secondaire dont l'origine restait difficile à déterminer en raison de l'absence clinique complète de lésions antérieures sur la peau. Le malade, hospitalisé à l'Hôpital St Louis, dans le service de M. le Dr LOUSTE, en octobre 1930, indiqua qu'il avait subi, 5 années auparavant une énucléation de l'œil, dans le service de M. le Dr MORAX. Les recherches faites obligeamment par ce dernier permirent en effet de retrouver les observations et les coupes de la tumeur primitive. Celles-ci, fait curieux, offraient l'aspect habituel (éléments fusiformes très pigmentés) du mélanome de la choroïde, contrastant nettement avec les dispositions de la biopsie qui se retrouvaient d'ailleurs particulièrement uniformes dans les autres nodules examinés ultérieurement. Le malade présentait rapidement un grand nombre de nodules cutanés de volume variable, à répartition diffuse. On percevait au niveau de l'abdomen des tumeurs profondes, de siège divers, difficiles à apprécier (épiploon, intestin).

En février 1931 le docteur LOUSTE extirpa une masse assez volumineuse de la région du dos avec quelques nodules voisins. Des fragments furent greffés au trocart à 25 rats et 40 souris, dont la moitié avaient reçu préalablement pendant 15 jours des injections alcalinisantes de bicarbonate de soude. Certains de ces animaux présentaient au bout de quelques jours (3 à 7 jours) à l'endroit de la greffe (aisselle) un nodule palpable qui disparut ultérieurement. Des animaux furent sacrifiés à 15, 18, 20 et 30 jours d'intervalle : l'autopsie montra la disparition complète du greffon. Le malade survécut encore 6 mois et succomba en août 1931 avec une cachexie très avancée.

Voilà donc un échec complet (*et sur un grand nombre d'animaux*) malgré les conditions exceptionnellement favorables qu'offrait ce cas : mélanome d'une haute malignité, innombrables métastases sous-cutanées et viscérales de type histologique uniformément différencié par rapport à la tumeur primitive de la choroïde ; en somme disparition plus ou moins complète des facteurs trophiques d'ordre local de la tumeur primitive qui contribuent toujours à la difficulté des homogreffes de tumeurs spontanées.

Nous allons envisager maintenant les divers facteurs dont le rôle commence à peine d'être précisé dans la question des hétéro-greffes :

A) *Les parentés zoologiques* constituent le seul point dont l'importance ici soit établie. Le cas heureux de PUTNOCKI (souris-rat) autorise de nouvelles tentatives entre ces deux animaux. De même la longue persistance du greffon dans le cas de TROISIER, malgré les réserves que nous venons de faire sur sa signification, nous paraît justifier de nouveaux essais entre homme et anthropoïde mais avec les précautions techniques mentionnées plus haut. Par contre pour les hétéro-greffes entre homme et souris, leur succès nous paraît provisoirement des plus hypothétiques.

Chez les oiseaux l'expérimentation ouverte par les Japonais doit être poursuivie et sera certainement féconde en raison des données déjà acquises sur l'agent pathogène filtrant. Toutefois jusqu'ici la pintade et le faisan ont donné des résultats moins favorables que le canard qui seul a permis des greffes en série continue. Il est vrai que la réceptivité portant ici à la fois sur l'agent pathogène et l'élément cellulaire ses conditions précises nous échappent en partie.

B. Affinités hématologiques. Groupes sanguins.

Leur importance a pu être envisagée théoriquement, en par-

ticulier par les auteurs qui, comme TROISIER ont tenté l'hétérogreffe sur les singes. Mais jusqu'ici aucun fait expérimental n'est venu la confirmer. Du reste à propos des homogreffes de tissus normaux la question a fait l'objet de nombreuses recherches dont les conclusions restent encore contradictoires.

Parmi les auteurs qui ont soutenu l'importance des isoréactions dans le succès des homogreffes, on peut citer DYKE, SHAWAN, DAVIS, INGEBRIGTSEN, d'autres au contraire (SCHONE, HOLMAN) n'y attachent pas une grande importance et contestent d'ailleurs absolument la possibilité chez l'homme des homogreffes cutanées. En résumé en ce qui concerne l'hétérogreffe néoplasique, la question reste simplement posée mais sans qu'aucune constatation positive ni même une investigation méthodique aient été faite.

C. *L'accélération des passages*, moyen sûr pour augmenter le pouvoir de prolifération du greffon et peut-être aussi sa résistance a naturellement été utilisée mais de façon variable. PUTNOCKY l'a pratiquée sur l'animal-hôte (rat) pendant 8 à 10 générations à partir desquels la transplantation a paru définitive. On peut d'autre part et même simultanément la pratiquer au préalable sur les animaux porteurs,

D. On pourrait de même tenter la mise préalable en culture in vitro d'après les raisons théoriques indiquées plus haut ; les résultats toutefois en seront certainement moins sur chez les mammifères que chez les oiseaux.

E. L'importance des modifications du terrain humoral de l'hôte pour atténuer, ne fut-ce que temporairement, la résistance, est incontestable, mais jusqu'ici aucun procédé ne s'est montré efficace. On a tenté l'ingestion de tissus des animaux de même espèce que le donneur, l'emploi du sang total ou du sérum, injecté soit dans la circulation générale soit autour du greffon en même temps que ce dernier ou ultérieurement. La parabiose avant ou à partir de la greffe diminue la résistance au greffon, mais retarde simplement sa résorption. Il faut noter d'ailleurs que même dans les homogreffes, la parabiose n'exerce parfois qu'une action insuffisante pour assurer le succès. C'est le cas par exemple pour les tumeurs du chien.

F. On peut considérer comme douteuse ou peu probable l'efficacité d'une alcalinisation, par injections préalables, préconisée par FLAZEN et WACHTEL ; elle n'a donné aucun résultat dans l'essai négatif de PEYRON et NEBENZAHL. Son efficacité éventuelle pourrait être envisagée dans une production expérimentale de cancer, suivant les idées actuelles sur la préparation du terrain préancéreux et ses caractères humoraux, mais dans l'évolution des

greffes proprement dites le processus est certainement différent. En fait aucune démonstration n'a été encore apportée.

G. *La malignité.* Elle doit théoriquement favoriser le succès de la greffe (encore que les tumeurs bénignes elles-mêmes soient parfois homogreffables) ; toutefois l'absence de documents ne permet pas encore d'établir une comparaison entre les diverses variétés de tumeurs malignes. Les sarcomes, et probablement les mélanomes donneront sans doute les succès les plus nombreux lorsque les progrès techniques auront rendu plus facile l'hétérogreffe. L'utilisation pour la greffe, des métastases plutôt que de la tumeur primitive peut être défendue à l'aide de raisons théoriques diverses ; les adénopathies ganglionnaires malgré le rôle de résistance attribué aux lymphocytes donnent en homogreffe d'excellents résultats.

H. Enfin, il est presque inutile d'ajouter qu'il n'y a aucun rapport entre l'aptitude d'un animal à servir de donneur ou d'hôte et *la fréquence de ses propres tumeurs spontanées*. Il suffirait de remarquer, en nous bornant aux homogreffes, qu'elles réussissent chez le lapin où les tumeurs spontanées sont rares, alors que chez le chien qui offre une grande fréquence de cancers, elles échouent régulièrement même après parabiose. Par contre on peut de façon générale considérer que les gros mammifères (chien, mouton, cheval, bœuf) ne doivent pas être utilisés pour les hétérogreffes puisque les homogreffes elles-mêmes sont jusqu'ici restées négatives chez eux ; il est superflu d'ajouter que cette restriction ne s'applique plus lorsque, sans s'occuper du sort du greffon, on veut simplement provoquer des réactions humorales de défense (voir plus haut les essais de LUMSDEN).

(II) Causes d'erreur

Il nous paraît intéressant, à la fois pour l'historique du problème du cancer et celui de la biologie des greffes, d'essayer de déterminer les principales causes d'erreur dans les deux questions connexes : greffes hétérologues et immunité dans les homogreffes. Voici selon nous les plus importantes dont plusieurs ont été soulignées depuis longtemps dans les études de WOOD et WOGLOM.

1° *La durée de la survie* après homogreffe a été souvent utilisée pour apprécier la malignité. En réalité elle est parfois liée à des processus surajoutés (infection, ulcérations etc...) ne traduisant nullement la vitalité du greffon.

2° *De même le volume relatif des tumeurs*, figuré dans les graphiques relatifs à l'accroissement des homogreffes, n'est souvent

qu'une apparence trompeuse pour apprécier l'évolution. En effet la nécrose centrale fréquente explique qu'une tumeur volumineuse ait parfois moins de tissu néoplasique actif qu'un petit nodule dont le trophisme s'est maintenu de façon uniforme.

3° *Méconnaissance de la stroma-réaction* des homogreffes et surtout de ses applications au problème des hétérogreffes. Elle est laissée de côté ou ignorée dans beaucoup de publications même récentes ; consécutivement, l'analyse histologique des réactions cellulaires et surtout les liens unissant la question des homo à celle des hétérogreffes, n'ont pu être étudiés méthodiquement. Il est inutile d'insister sur ce point qui résulte avec évidence des faits exposés au début de cette étude.

4° La nécessité d'opérer sur *des animaux neufs* (pour éviter précisément l'immunité provoquée empêchant la greffe), avait naturellement échappé aux premiers expérimentateurs. Cette cause d'erreur se retrouve encore dans les essais récents d'hétérogreffe de l'homme au singe.

5° *Caractère inconstant ou variable de l'immunité provoquée* contre les homogreffes néoplasiques.

Notion importante qui a été également méconnue et même plus souvent que la précédente, faute par les auteurs d'avoir lu avec attention les exposés de WOGLOM et de RUSSELL.

A. — Chez la souris ces derniers avaient pourtant noté que les divers épithéliomes, même dans le groupe des tumeurs mammaires, ne donnaient pas toujours les mêmes résultats lorsqu'on les utilisait pour obtenir l'immunité contre la greffe ultérieure d'une autre tumeur ; certaines montraient un pouvoir immunisant faible ou même nul, d'où de nombreuses erreurs plus ou moins explicites qui se retrouvent dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

B.) De même après la greffe d'une tumeur donnée des variations dans les phénomènes d'immunité peuvent s'observer dans les séries d'animaux utilisés malgré que les conditions expérimentales restent identiques. Ces différences, jugées inexplicables par certains auteurs, furent attribuées par eux à une contagion microbienne (PITZMAN ZEITSCHRIFT f. KREBSFORS. 1914)

BULLOCK et ROHDENBURG (*Journ. of Cancer Research* 1920) ont confirmé l'existence de ces variations en soulignant les difficultés d'une explication satisfaisante.

Or, il se trouve que ces deux groupes A et B de variations expérimentales sont précisément ceux que la génétique des greffes (voir plus haut) interprète aujourd'hui d'une façon différente. Elle les rapporte soit à des différences de constitution chromoso-

miques ou génotypique dans les tumeurs d'un même individu (groupe A) soit à des mutations somatiques secondaires (groupe B).

6° L'intégrité biologique des éléments cellulaires utilisés est une condition indispensable pour provoquer la résistance ou l'immunité. Néanmoins ce point continue à être contesté en ce qui concerne l'interprétation de certains faits expérimentaux (1).

7. *Différences d'évolution entre les greffons sur un même sujet.*

BASHFORD, GAYLORD et CLOWES ont signalé depuis longtemps que dans certains cas de greffe bilatérale d'une même tumeur l'un des greffons entrainait en régression alors que l'autre continuait à croître. BASHFORD en concluait que le facteur de la régression devait être cherché dans la cellule cancéreuse elle-même. Toutefois le rôle prédominant ou exclusif des facteurs d'ordre général ou humoral, est aujourd'hui accepté par la majorité des auteurs. WOGLOM, à propos du sarcome de JENSEN du rat, a montré que dans les cas de cet ordre le greffon, en apparence intact, offre simplement un retard dans l'action des facteurs de résistance précédant et déterminant la régression. Si la survie des animaux avait pu se prolonger ; on aurait vu le greffon en apparence intact entrer à son tour en régression.

(8) *Discordances dans les données hématologiques.* WOGLOM a souligné les divergences des auteurs pour un même animal (2),

(1) BECK utilisant des extraits de tumeurs en solution physiologique, a observé que leurs injections n'immunisent plus contre les greffes d'épithéliome lorsqu'on utilise des zones nécrotiques. Mêmes conclusions de LEWIN (sarcome du rat : l'injection de cellules néoplasiques autolysées n'immunise plus), de MORGUO, de NETTER, de LEPPER (sarcome du rat, cellules détruites par la chaleur) et plus récemment de LUMSDEN. Ce dernier, essayant d'atténuer la vitalité du tissu néoplasique pour faire échouer la greffe tout en maintenant l'action immunisante a vainement utilisé les procédés les plus divers : action du froid, de la chaleur, de l'eau distillée, des anti sérums etc...

Par contre d'autres auteurs, dont les conclusions ont été d'ailleurs discutées, ont réussi à immuniser à l'aide d'éléments néoplasiques tués par la chaleur, la dessiccation, les rayons etc. Par contre, CASPARI, SCHWARTZ, ASCOLI ont même soutenu que les éléments nécrosés ou autolysés ont l'action immunisante la plus active en raison de l'activité spéciale de certaines substances (nécro-hormones) qui se trouvent libérées.

(2) *Souris*

GOODALL donne 5000 leucocytes par mmc. dont 23 % de polynucléaires, 71 % de lymphocytes, et 5,75 % d'éosinophiles. On trouverait, selon OBA 14.000, 67 %, 27 %, 1,8 %.

Selon PRICE-JONES ; polynucléaires, 17 %, lymphocytes 69 % ; gros mononucléaires 21 % ; eosinophiles 1,48 %.

Rat

GOODALL. 10 600 : 28 %, 68 % et 3 % eosinophiles.

TAYLOR. 19.000. polynucléaires 50 % petits mononucléaires 30 %, grands mononucléaires 14 % ; formes de transition 5 % ; eosinophiles 1 %.

OBA. 14.000. Polynucléaires 20 % ; lymphocytes 75 % ; gros mononucléaires et formes de transition 3 % ; eosinophiles 2 %.

Ainsi pour la souris le nombre des globules blancs par millim. cube varie de 5.000 à 14.000 et pour les rats de 10.000 à 19.000. Ces variations s'expliquent également par la fréquence des lésions infectieuses dans les élevages. D'autre part les observations de TYZZER établissent que le sang pris dans la veine caudale montre un taux de lymphocytes supérieur d'environ 20 % à celui du sang du colon. Enfin YAMANUCHI a montré que les examens répétés (petites saignées) pouvaient modifier les réactions d'immunité. On conçoit que ces différences méconnues puissent entraîner des erreurs d'interprétation, par exemple la question de la *lymphocytose dans l'immunité provoquée*.

(9) *Confusion entre les deux processus de greffe et d'inoculation.*

Question fondamentale pour la critique des hétéro-greffes. Il faut distinguer ici soigneusement : 1°) la confusion ancienne ou de doctrine, remontant à l'ère initiale, prébiologique du cancer ; 2°) les difficultés ou erreurs de diagnostic qui se présentent encore dans les Etudes modernes malgré la distinction aujourd'hui établie des deux processus :

A) Pour le premier ordre de faits, on trouve avant 1905 de nombreux exemples de cette confusion, car les pathologistes ne disposaient pas à cette époque des données fondamentales apportées par l'Institut anglais du Cancer sur la biologie de la greffe ; certaines de ces erreurs d'interprétation furent d'ailleurs liées au développement d'une hypothèse étiologique préconçue. Un exemple typique en a été donné en France par les études de Bosc. Le pathologiste de Montpellier apporte dans sa monographie de 1898 le résultat de ses recherches poursuivies durant les années précédentes, en vue d'établir un lien génétique entre le cancer et les parasites intracellulaires. (Le Cancer, maladie infectieuse à sporozoaires, Paris 1918, CARRÉ et NAUD, éditeurs.) Bosc a voulu résoudre d'emblée et dans sa totalité le problème pathogénique, il a recherché et cru obtenir dans de nombreux cas, la reproduction expérimentale du processus cancéreux en partant de l'agent pathogène. Il a injecté ou implanté en des points divers (tissu sous-cutané, péritoine, plèvre) des cancers humains (épithéliomes, mélanomes, etc.) à des cobayes, lapins, chiens. Les résultats qui lui ont paru le plus favorables ont été obtenus chez ces derniers ; or aujourd'hui, nous savons au contraire que l'homogreffe elle-même est chez le chien presque impossible à réaliser. Les tumeurs que Bosc considérait comme le plus favorables pour ces études étaient les cancers à globes épidermiques (renfermant selon lui des formes particulièrement résistantes ou vivaces de parasites) ainsi que les cancers mammaires (très riches en parasites de petite taille). Pour réus-

sir plus sûrement ses inoculations il implantait après laparotomie des gros fragments (350 gr.) dans le péritoine du chien, ce qui était exactement à l'encontre de la nécessité aujourd'hui reconnue d'employer de petites quantités de tissu, pour le succès de la greffe. L'examen rétrospectif du texte et des figures de Bosc permet de considérer comme de simples réactions inflammatoires ou granulomateuses, les lésions obtenues sur ses animaux. Dans certains cas ; elles lui en imposèrent pour de la carcinose miliaire (péritoine) ou pour des métastases pulmonaires sans tumeurs primitives (par transport de parasites), il faut remarquer que Bosc, anatomo-pathologiste expérimenté, avait parfaitement reconnu la structure purement conjonctive des néoformations ainsi provoquées par l'inoculation de cancers épithéliaux. Mais cette discordance de structure était précisément soulignée et invoquée par lui dans ses cas positifs (?) pour éliminer l'objection d'une simple greffe et démontrer la cancérisation des tissus de l'animal inoculé sous l'influence des parasites mis en liberté. « *Nous n'avons pas, écrit-il dans son Introduction, la prétention d'avoir résolu d'une façon définitive la pathogénie et l'histogenèse des tumeurs malignes mais il nous sera permis de penser toutefois que nous avons mené assez sûrement la première jusqu'au seul point qui manque encore : la culture indéfinie et l'inoculation positive de la culture et que nous avons simplifié singulièrement la seconde, en la ramenant aux limites d'un processus inflammatoire dont les allures particulières sont en rapport avec la nature de l'agent pathogène* ».... et ailleurs : « *l'histogenèse est du coup singulièrement éclairée et simplifiée, tout se réduit à un processus hypertrophique et prolifératif dû à l'excitation parasitaire d'un tissu ou de plusieurs tissus à la fois* », Bosc est donc conduit à soutenir l'origine conjonctive du carcinome qui cadre mieux en effet avec l'hypothèse du rôle cancérigène des parasites figurés : cette erreur morphologique qui fut celle de VIRCHOW se trouve donc doublée ici d'une erreur étiologique.

Actuellement il ne reste rien de ces hypothèses encore que l'effort de Bosc ait été incontestablement utile à son époque, pour nous confirmer en somme le bilan négatif des essais d'hétéro-greffes suivant les anciennes techniques. Nous avons choisi cet exemple de préférence à bien d'autres de la littérature scientifique parce qu'aucun n'explique mieux l'échec fatal des nombreuses tentatives faites pour découvrir l'agent pathogène du cancer avant de connaître le mécanisme de sa greffe.

Actuellement l'analyse minutieuse de cette dernière en parlant de points de vue divers (histo-physiologie, génétique im-

munité etc...) a déblayé le terrain expérimental d'une façon suffisante pour qu'on puisse essayer de déterminer ce qui revient à l'inoculation proprement dite dans la transmission des cancers entre animaux d'espèce identique, voire même différente. Or ici les sarcomes des oiseaux sont les seuls qui apportent des données probantes ; pour les mammifères tout reste encore théorique, discutable (1) ou inexact.

(B) C'est précisément dans l'Etude de ces sarcomes des Oiseaux où de si grands progrès viennent d'être réalisés que les deux processus de greffe et d'inoculation restent parfois difficiles à distinguer en raison des techniques encore imparfaites.

On a exposé plus haut les conclusions divergentes des auteurs japonais et de GYE sur le mécanisme du passage de la tumeur du poulet au canard. Le récent mémoire de PURDY sur la question (*British. journ. of. Exper. Pathology* 1933) souligne que la tumeur I de Rous ne peut être transmise qu'à des canetons, la greffe restant négative sur les canards adultes. Au contraire avec la tumeur japonaise les résultats sont positifs dans les deux cas. D'autre part : Chez le poulet les deux tumeurs peuvent se reproduire par filtrat tandis que chez le canard le filtrat de la tumeur est seul positif, cette dernière ne se reproduisant que par greffe.

PURDY a fait une expérimentation élégante pour élucider le mécanisme de la résistance. L'injection préalable aux canetons de pulpe d'embryons de poulet les immunise contre la greffe de la tumeur japonaise, mais pas contre son filtrat qui reproduit la tumeur habituelle. Ce fait important confirme que la résistance déterminée par l'embryon de poulet est d'ordre purement cellulaire comme pour les tumeurs de mammifères (antixénisme). L'auteur admet que dans la greffe poulet sur canard les éléments néoformés ont une double origine : d'une part aux dépens des cellules du greffon de poulet et de l'autre par transformation des cellules conjonctives du canard. PURDY est ainsi conduit aux déductions suivantes. *Puisque la tumeur 1 de Rous ne peut être reproduite sur le caneton à l'aide du filtrat et qu'elle y est d'autre part empêchée par l'injection de pulpe embryonnaire de poulet il faut en conclure qu'il s'agit bien ici d'un simple passage de cellules comme*

Dans les études récentes de cancérologues éminents, tels que BORREL en France BLUMENTHAL et ses élèves en Allemagne, nous pourrions relever de nombreux exemples de déduction ou généralisation prématurée et surtout de terminologie défectueuse. Si la doctrine de l'origine infectieuse des tumeurs apportée initialement par ROUX trouve actuellement dans les sarcomes des oiseaux une confirmation éclatante, on ne saurait être trop circonspect ni trop exigeant lorsqu'il s'agit de préciser le cadre et le mécanisme de ses applications aux cancers épithéliaux des mammifères

pour les tumeurs des mammifères. Les éléments conjonctifs du canard ne sont donc sensibles qu'à l'agent pathogène de la tumeur japonaise. Ainsi des sarcomes spontanés de la poule en apparence homologues ou même identiques peuvent révéler après une expérimentation appropriée des différences biologiques considérables. En résumé l'étude des hétérogreffes néoplasiques d'oiseau qui vient à peine de s'ouvrir est loin d'avoir résolu les problèmes qu'elle pose, mais il semble qu'elle va précisément permettre de préciser la part respective de la cellule et de l'agent pathogène dans les phénomènes expérimentaux.

(10) *Incertitude de nos connaissances sur l'Immunité vis-à-vis des tumeurs greffées; sa nature, sa durée, l'existence et l'origine des anticorps.*

Nous avons plus haut exposé succinctement la question discutée du rôle des lymphocytes, et d'autre part résumé les intéressantes conclusions de LUMSDEN. Il nous suffira de souligner maintenant les points suivants :

(A) En ce qui concerne la *résistance ou l'immunité spontanée* aux homo-greffes nous avons vu l'interprétation théorique proposée par les généticiens : Absence ou présence de facteurs héréditaires multiples chez les animaux greffés. Mais les divergences persistent sur le degré ou l'efficacité de cette résistance, non seulement pour les tumeurs des oiseaux, mais pour celles des Mammifères.

Ainsi, HAMANO (*Transact. of. Japanese Pathological Society* — 1930 — 2 mémoires successifs) considère comme très rares ou exceptionnels les cas de résistance définitive ou prolongée. Une première série (greffe d'épithélioma à 202, souris lui a donné d'abord, 163 succès et 39 échecs. Sur ces derniers, 25 animaux sont morts en cours de greffe ; les 14 restants greffés à nouveau ont donné 8 succès et 6 échecs — et ces derniers après une troisième greffe, un succès et 5 échecs. Sur ce dernier lot, après deux morts, les trois survivants ont reçu une quatrième greffe mais l'un n'a été positif qu'à la cinquième et un seul finalement est resté réfractaire après la sixième.

Dans une deuxième série, 736 animaux greffés, (dont il faut défalquer 81 morts) ont presque tous donné un succès : quatre seulement (soit 0,61 pour cent) restant réfractaires après la quatrième greffe.

Ces résultats semblent contredire ceux des généticiens, qui ont trouvé (v. plus haut) des séries entières complètement résistantes. En fait, ces derniers n'ont pas répété de façon systématique les tentatives de greffe — et il serait intéressant de voir ce que deviendraient dans ce cas, les différences d'un intérêt incon-

destable — qu'ils signalent tous entre les hybrides de constitution génotypique différente,

(B) *Pour la résistance et l'immunité provoquées* ; on observe ordinairement un phénomène inverse, les injections ou greffes répétées paraissant plutôt les renforcer.

C) En ce qui concerne l'intensité de cette réaction de résistance, provoquée, WOGLOM dans son dernier mémoire (*Am. j. of. Cancer*, avril 1933) souligne qu'elle est plutôt faible et d'ordre relatif ; il rappelle que RUSSELL avait pu, chez les souris immunisées retrouver des cinèses jusqu'au 7^e et au 10^e jour, dans la zone périphérique du greffon. Il s'agirait, non d'une action toxique, immédiate ou générale, mais d'une simple *modification progressive dans le rapport numérique des cellules proliférantes et des cellules en voie de mort*. Ainsi s'explique que des tumeurs en cours de régression puissent être transplantées encore pendant plusieurs générations.

D) L'origine exacte, la réalité même des anticorps, et surtout leur transfert éventuel par le sérum sanguin en injections restent toujours discutés.

La question n'a guère progressé depuis la revue critique de WOGLOM (1928) qui l'étudie spécialement et à laquelle on se reportera pour la bibliographie complète. Il nous paraît bien difficile actuellement d'essayer de dégager le bilan de cette étude sérologique difficile ; le mieux est d'attendre le développement des recherches méthodiques telles que celles de LUMSDEN qui se poursuivent actuellement.

5) Par contre la question importante *du rôle de la rate dans la production de ces anticorps* de défense, se présente d'une façon plus satisfaisante après la dernière étude déjà citée de WOGLOM.

Alors que l'influence de la splénectomie restait comme on l'a vu, des plus discutées, on avait toutefois pu établir que le tissu splénique mélangé avant la greffe à celui du sarcome exerçait une action inhibitrice sur la croissance du greffon. BIACH et WELTMANN, ayant comparé l'action de la rate de rats normaux et de rats porteurs de greffe avaient constaté dans ce dernier cas une action inhibitrice plus marquée. (*Wiener. Klin. Woch.* 1913 p. 1115). De même MOLTRAM et RUSS (*Proceed. Roy. Society*, 1917, t. 90, série B) trouvaient cette dernière beaucoup plus forte avec la rate des animaux immunisés ou résistants (rats ayant résorbé leur tumeur et consécutivement réfractaires à la greffe). Ils montraient d'autre part que si les deux greffons, splénique et sarcomateux étaient introduits à distance l'un de l'autre, chacun d'un

côté différent, l'inhibition ne s'observait plus. Les récentes recherches de WOGLOM, poursuivies à l'aide de tumeurs différentes chez le rat (Sarcome de Jensen, Epithelioma de Flexner. Jobling, Sarc. 39 de l'institut Crocker) ont abouti à des conclusions générales identiques mais avec de nombreuses précisions des faits nouveaux.

Chacune de ses séries comprend trois lots d'animaux traités de façon différente. Dans le premier destiné au contrôle, greffon sarcomateux pur ; dans le second, greffon mixte par mélange de rate normale et de sarcome ; dans le troisième, mélange id, mais avec le tissu splénique provenant d'un rat immunisé (par résorption de sa tumeur).

Les rats de cette dernière série ont montré une diminution et parfois un arrêt complet de la croissance du greffon d'autant plus marqué que la proportion de tissu splénique par rapport au sarcome était elle-même plus forte (à condition toutefois de ne pas dépasser cinq pour un).

A noter que dans la deuxième lot, les tumeurs ont atteint un volume dépassant parfois celui des témoins (greffon de sarcome pur). Ce fait peut s'expliquer par les éléments de nutrition qu'apporte au nodule sarcomateux l'autolyse du tissu splénique incorporé.

Ces constatations de WOGLOM et de ses prédécesseurs établissent que la rate d'un animal résistant élabore une substance pouvant arrêter la prolifération et même déterminer la mort des éléments cancéreux, *à la condition d'être mise directement au contact de ces derniers.*

Cette substance cytolytique ou anticorps est produite en quantité sans doute trop faible pour agir à distance à l'état dilué.

WAGLOM note sa disparition après chauffage ou dessiccation du tissu splénique — ; il a vainement tenté de l'isoler en partant d'extraits aqueux. D'autre part, pour établir ses affinités éventuelles avec les anticorps il a cherché à vérifier si le tissu cancéreux pouvait l'absorber, la neutraliser ou seulement la véhiculer, sans modifier ses propriétés.

Il a constaté que des greffons sur animaux immunisés deviennent porteurs de la substance inhibitrice, puisque maintenus durant plusieurs jours puis extirpés et mélangés à du tissu sarcomateux frais ils exercent sur la greffe de ce dernier une action d'arrêt. Les greffons restent en effet plus petits que ceux des tumeurs (sarcome seul) ou des rats ayant reçu une greffe mixte (greffon de même durée sur animaux réceptifs mélangé à tissu sarcomateux frais).

Mais on pourrait objecter que dans ces greffons sur animaux immunisés, les cellules vivantes doivent elles-mêmes introduire des facteurs surajoutés de réaction. Pour écarter cette éventualité et montrer que le greffon agit comme un simple substratum, WOGLOM l'a soumis préalablement à une série de congelations

répétées. Ce traitement qui selon CRAMER et CRABTRÉE, laisse persister certaines fonctions élémentaires du protoplasme (faible respiration, production d'acide lactique) entraîne la mort de la cellule elle-même.

Or, les greffons, en cet état, continuent d'extraire l'anticorps inhibiteur qui peut y être démontré à partir de 24 heures de séjour. On peut donc, conclut WOGLOM, admettre qu'il a été ici séparé, sinon du protoplasme lui-même, du moins de la cellule.

A la fin de son mémoire, le biologiste américain émet l'opinion que ce principe d'inhibition ou de défense pourra un jour être extrait de ces greffons eux-mêmes. Ses premières tentatives sont restées jusqu'ici sans résultats. D'autre part à l'aide d'extrait de ces greffons il a tenté vainement d'obtenir une action de cytolyse ou de régression sur les tumeurs en développement. La dose de 2 c.c. 1/2 s'est montrée inefficace et celle de 4 c.c. 1/2 très toxique (mort en 24 heures).

Quoiqu'il en soit, et même en réservant ici la question des applications thérapeutiques éventuelles, cette expérimentation méthodique de WOGLOM, limitée aux homo-greffes offre un grand intérêt pour le problème de la résistance aux hétéro-greffes.

III. L'Avenir des hétéro-greffes

Il est bien difficile de se prononcer tant que nous disposons seulement d'un cas certain, celui de PUTNOCKY. Mais si des progrès techniques (par Rayons X) devaient en rendre la réalisation facile, il est permis d'entrevoir l'intérêt considérable qu'elles offriraient alors : d'une part pour la génétique des greffes ; de l'autre pour le mécanisme de l'immunité, et une thérapeutique sérologique des tumeurs malignes.

Conclusions

1°. L'étude des hétérogreffes néoplasiques, malgré son grand intérêt pour l'étude du cancer et la biologie générale des greffes n'a pas obtenu jusqu'ici la place qu'elle mérite dans les monographies ou traités généraux consacrés à ces deux questions. Cela tient à la fois à la rareté des observations, au caractère discutable de la plupart d'entre elles, et surtout à la multiplicité des éléments d'appréciation que les données récentes sur le cancer d'une part et sur la génétique de l'autre viennent d'introduire dans le problème. Il faut souhaiter que cette question soit mise à l'ordre du jour des Congrès scientifiques sur le Cancer pour y être discutée par des généticiens et des pathologistes ; il serait particulièrement utile que les documents histologiques parfois douteux, relatifs aux divers cas publiés y soient minutieusement contrôlés et comparés.

2° Parmi les observations récentes d'hétéro-greffes néoplasiques celle de PUTNOCK (épithéliome de souris sur rat) est la seule qu'on puisse accepter comme rigoureuse. Des réserves doivent être faites sur celles de TROISIER (homme à chimpanzé) de KEYSER, de BLUMENTHAL, de FLASZEN et WACHTEL (homme à souris). Celle de KRITSCHESKY et RUBINSTEIN et les nombreuses expériences d'HEIDENHAIN doivent être nettement exclues du cadre des greffes hétérogènes bien qu'elles gardent un intérêt considérable pour l'éventualité, discutable, d'une action de l'agent cancérigène issu de la tumeur humaine. Les conditions requises pour considérer comme positive une greffe hétérogène sont les mêmes que pour les homogreffes des tumeurs malignes, le caractère fondamental étant la greffe positive pendant plusieurs générations.

3° L'évolution des greffes de cancers est dominée par des facteurs multiples :

a) Une réaction cellulaire d'ordre local, la stroma-réaction mise en évidence depuis longtemps par l'étude des homogreffes d'épithélioma chez la souris et le rat. Son absence dans les hétérogreffes pourrait théoriquement expliquer leur résorption habituelle par un mécanisme identique à celui démontré dans les réactions d'immunité provoquée vis-à-vis des homogreffes.

4° Toutefois les investigations récentes tendent à montrer que parallèlement à ces réactions cellulaires d'ordre local, il existe

une réaction humorale d'ordre général ; en particulier le S.R.E. aurait un rôle prédominant, sinon exclusif dans les réactions d'immunité ou de résistance. Les premières recherches qui avaient envisagé isolément le rôle de la rate n'avaient abouti qu'à des résultats contradictoires.

4° L'étude des hétérogreffes qui reste liée à celle des homogreffes néoplasiques ne doit pas non plus être séparée de celle des greffes de tissus normaux, embryonnaires ou adultes en ce qui concerne les réactions d'ordre cellulaire et les données de la génétique. Celle-ci a déjà mis en évidence chez la souris à propos des greffes d'épithélioma, le rôle des facteurs constitutionnels ou chromosomiques, multiples et associés. Mais il faudra vérifier si, dans le sarcome, l'existence d'un agent pathogène plus ou moins distinct, ne vient pas reléguer sur un plan secondaire l'influence de ce facteur endogène ou héréditaire.

5° Pour les sarcomes des oiseaux les premiers résultats positifs déjà obtenus (poulet sur canard) paraissent correspondre à une inoculation plutôt qu'à une hétéro-greffe.

6° L'hétérogreffe est facile à réaliser dans l'œuf de poulet en incubation, jusqu'au 18^{me} jour, la résistance restant avant cette date nulle ou minime. C'est le seul cas expérimental dans lequel l'immunité fasse défaut.

Les greffes intra-cérébrales appellent des réserves ; contrairement à l'opinion initiale le trophisme et la malignité des éléments néoplasiques n'y sont pas ordinairement maintenus.

Les rayons X n'ont pas permis jusqu'ici d'obtenir une suppression de la résistance assez marquée pour permettre l'hétéro-greffe.

7° Le mécanisme général des phénomènes d'immunité et de résistance aux hétérogreffes est loin d'être élucidé ; leur analyse histologique et expérimentale nous a sans doute fait connaître successivement divers aspects ou stades élémentaires du processus ; stroma-réaction ; lympho et plasmocytose, hyperplasie du système réticulo-endothélial, modifications sérologiques (anticorps, action cytolytique in vitro) mais nous ignorons encore les liens réciproques de ces diverses modifications. La théorie de MURPHY attribuant un rôle exclusif aux lymphocytes n'a pas été confirmée. D'autre part, malgré les progrès de nos connaissances sur les cultures de tissus envisagées comme test de cytolyse, l'origine, la signification et même l'existence d'anticorps véritables, n'ont pas encore été démontrées. Toutes ces difficultés se rattachent plus ou moins directement à celles du grand problème de la biologie du cancer : savoir l'existence d'un agent pathogène et exogène distinct de l'élément cellulaire lui-même.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(I) Hétéro-greffes. Historique général

- BRANCATI R. — *Tumori*. 1914-15, IV, 129, et un second mémoire, *Bollet. della Accadem. Medica di Roma*. 1930, n° 1.
- BULLOCK W. E. — *Lancet*, 1915, I, 701, et second mémoire sur l'Etude Histologique avec ROHDENBURG, *J. of Canc. Research*. 1918. Janvier.
- DAGONET. — *C. R. Soc. de Biol.* N° 25, 1903.
- DAGONET et MAUCLAIRE. — *Arch. de Méd.* N° 5, 1904.
- ERDMANN, Rhoda. — Können Saugetiértumoren durch Filtrate allein erzeugt werden ? *Deut. med. Woch.* 1926, LII, 352.
- FUNK C. — *Journ. Exper. Med.* 1915, XXI, 571.
- Idem. — *Journ. Canc. Res.* 1916, I, 118.
- DE GAETANI. — *Tumori*. 1930. T. 16, p. 1-24.
- GHEORGHIN J. — *Soc. de Biol.* 1925. XCII, 505, p. 598, p. 1232, id. t. 43, p. 856.
- Idem. *Jour. Pathol. and Baet.* 1926, XXIX, 171.
- GARGANO. — *Bull. Soc. dei Naturalisti in Napoli*. XXIV, 1911.
- GUSSIO S. — *Tumori* 1912-13, II, 173, 278, 444.
- KOSIR. — *Zeitsch. f. Krebsf.* 1931. 31. N° 2-3.
- KEYSSER F. — 2 mémoires. *Arch. f. Klin. Chir.* 1920. CXIV, 730 et 1921. CXVII, p. 318.
- KROTKINA et AFANASSIEWA. — *Vestnik Khirurgü Léningrad* 1929, 18 53, p. 201-204.
- LEWIN. — Ueber experimentell bei Hunden erzeugte verimpfbare Tumoren nach Uebertragung von menschlichen Krebsmateriel *Zeitschr. f. Krebs* IV, 1906.
- LEOTTA. — *Archivio ef atti dela Soc. Ital di Chirurg.* 1910.
- MIRVA. — *Gann. Déc.* 1928.
- MAISIN et STURM. *Compte rendu Soc. biol.* 1923, 88.
- GUTHRIE MAC-CONNELL. — *Jof Experiment. Medecine*, 1908.
- MORETTI. — *Rivista sanit. Siciliana*, 1931. N° 19.
- OKABE J. — *Trans. Japan. Pathol. Soc.* 1921. XIV. 289.
- NASETTI. — *Tumori*, Anno II, fasc. 3, 1913.
- PEREZ. — *Tumori* vol II. p. 141.
- ROSKIN. G. — 2 mémoires *Zeitsch. f. Krebsf.* 1926, XXIV 122, Idem 1927. XXIV 515.
- REICHERT. — *Zeitsch. f. Krebsf.*, 1930, 31. 6.

- SPIRITO. — *Pathologica*. 1925.
 STRAUCH. — *Zeitsch. f. Krebsf.* Bd. XIII, 1923.
 — *Observations discutées à l'Etude critique*.
 BLUMENTHAL et AULER. — *Mediz. Klinik. f.* 1676, 1928.
 FLASZEN et WAGTEL. — *Zeitsch. für Krebsforsch. f.* 31, 1930.
 KRITSCHEROSKY et RUBINSTEIN. — *Zeitsch. für Krebs. f.* 28, 1928.
 PUTNOCKY. — *Zeitschr. für Krebsforsch.* 1930, f. 32

II. Hétérogreffes d'homme au singe

- JOBLING. — *Stud. from the Rockefeller Ins. Med. Res.* XII, 1911.
 J. TROISIER and H. LIMOUSIN. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1928, 42, pp. 380-382.
 TROISIER. — *Annales*, Id. 1930.
 VORONOFF et ALEXANDRESCO. — *C. R. Congrès de Path. Comp.* 1931.

III. Stroma réaction. Régression spontanée des tumeurs. Immunité et résistance aux homo et hétéro greffes néoplasiques

- ABETTI M. — La reazione cellulare dello stroma nei tumori del topo e del ratto in regressione spontanea. *Tumori* 1911-12, I. 264.
 BRANCATI R. — Reazione da stimolo ed evoluzione dei tumori. *Tumori*, 1922, IX 1.
 BURGESS A. M. — The Nature of the Reaction of the Tissues of susceptible and non-susceptible Mice to an inoculable Tumour. *Fifth Report of the Cancer Com. of Harvard Univer Boston* 1909, p. 249.
 BASHFORD et RUSSEL. — *Roy. Soc. Proc.* 1910, B. vol. 82, p. 298.
 DA FANO C. — 2 mémoires. *Zeits. f. Immun.forsch. u. exper Therap.* 1910, v. Teil, I, Orig. 1 et 5^e Rapport de l'Institut Anglais du Cancer 1912.
 FLEISHER. — 2 mémoires. *Journ. Med. Research.* 37. p. 487, 1918 et 43-1922.
 FOULDS. — Variations in the Concomitant Immunity induced by Transplanted Tumours. *Ninth. Sci. Rep. Cancer Res. F.* 1930.
 KURTZAHN H. — Ueber die Transplantation menschlichen Carcinoms und ihre Beziehungen zur « Krebs-immunität » *Arch. f. Klin Chir.* 1926, CX lü, 520.
 LEVIN I. — *Journ. Exper. Méd.* tomes 13 et 14
 RAPOSO. — Conditions locales de susceptibilité aux greffes cancéreuses. *C. R. Soc. Biol.* t. 105, p. 168.
 RUSSELL. B. R. G. — 5^e Rapport de l'Institut anglais du Cancer.
 RUBENS-DUVAL. — Les réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer. *Cong. du Cancer Strasbourg*, 1923. 1 Rapports. 83.

- Woglom. — À critique of tumor resistance. *J. of. Canc. Research.* 1922.
— Regression of jensen rat sarcoma. — 1925.
— Absorption of the protective agent from rats resistant to
a transplantable sarcoma. *Am. J. of. Cancer.* Avril 1933.
SHIRAI I. — *Japan Méd. World* 1921. et *Gann* 1924, XVIII, 25.
TINOZZI. — *Arched. Atti Soc. di chirurg.* 1928.
TOMINELLI. — *Arch. per. le Scienze Médiche.* vol. XI, 2.

Greffes de tissus normaux

Il est indispensable de consulter la revue critique complète publiée par LOEB : *Individuality and Transplantation.* Physiological Review tome X — 1931 et qui donne la bibliographie complète de ses nombreuses études.

- LOEB and HARTER J. S. — Heterotransplantation. of cartilage and fat tissue and the reaction against heterotransplants in general
Ann. Journ. Pathol. 1926. p. 521.
— Genetique des Greffes.
BITTNER. — *Mich. Acad. Sci. Pub.* 11 : 349, 1929.
— *Am. J. of. Cancer.* Res. 1930, (p. 466) 1931, (p. 2202) 1932, (p. 322) 1933, (p. 700).
CLOUDMAN. — *id.* 1933. p. 568.
LITTLE. — *J. Exper. Zool.* 31 : 307, 1920.
— *Cancer. Res.* 8 : 75, 1924.
— et STRONG. — *J. Exp. Zool.* 41 : 93, 1924.
— et TYZZER. — *J. Med. Res.* 33 : 393, 1916.
LOEB. — *J. of. Med. Research* 1 : 28, 1901, 3 : 44, 1902, 34 : 39, 1918.
— et FLEISCHER. — *Centrlbl. f. Bact.* 67 : 135, 1912.
STRONG. — *J. Exper. Zool.* 36 : 67, 1922.
— *J. Exper. Med.* 39 : 447, 1924.
— — — 43 : 713, 1926.
— *Genetics*, 11 : 294, 1926.
— *J. Cancer Research.* 10 : 219, 1926.
— et CLOUDMAN : *Mich. Acad. Sci. Pub.* 11 : 481, 1929.

IV. Greffe hét. chez l'embryon del topo poulet

- ACCONCI. G. — Sull innesto eterogéneo di tumori de nell embrione in via di sviluppo. *Tumori.* — 1917.
KIYONO R. and KAWAKAMI J. — Ueber die Transplantation der Geschwülste in den Vogelembryonen. *GANN*, 1916. X 9.
KAWAKAMI L. and SUYASU. — *Japan Med. World.* Ueber die Transplantation der Geschwülste in den Vogelembryonen. 1917 et 1918, *Id.* avec TSUPU, 1919
MURPHY. — Transplantability of malignant tumours to thé embryos of a foreign species. *J. Am. Med. Ass.* 1912, 59,
MURPHY. — Transplantability of tissues to thé embryo of foreign spécils

- tumor Its bearing ou questions of tissue spécificity and immunity. *J. Exp. Med.* 1913, 17.
- Idem. A source of défense to hétéroplastie tissue grafting. *J. Am. Med. Assu* 1914, 62.
- Idem : The ultimate fate of mammalian tissue implanted in thé chick embryo. *J. Exp. Med.* 1914, 19.
- Idem. Thé béaring of thé growth of foreign tissue in the embryo on. thé question of hétéroplastie grafting. Proc 17 th Internat. Cong. Med. London. 1913.
- Idem Factors of résistance to hétérplastic tissue grafting. *J. Exp. Med.* 1914, 19.
- Idem. The effect of adlut chicken organ on the chick embryo. *J. Exp. Med.* 1916, 24.
- STEVENSON, H. N. — Tumor immunity in the chick embryo. *Journ. Can. Res.* 1917, et 1918.
- Idem. The growth of heterologous tumours in the chick embryo. *Proc. N. Y. Pathol. Soc.* 1918, M. S. XVI, 60.
- SANDSTROM. — *Anatomical Record*, vol. 44, pages 251. Vol. 52, p. 81 (2 articles sur les hétérogreffes du rein de canard dans les membranes de l'œuf de poules).

V. Greffes intracérébrales

- CLAUDE (Albert). — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 27 juillet, 1928, 99, 25, p. 650-52.
- Idem. p. 652-54.
- Idem. t. 99, p. 1058-60.
- DA FANO C. — Intracerebral transplantation of malignant new growths. *Folia Neuro-Biologica*, 1912, VI, 109.
- GUERRERO C. and. ZAGNI. — *Riv. di Neurol* 1930. 3.
- HARDE E. — *C. R. Soc. Biol. Paris*. 1928, 98, 8, p. 576-77.
- Idem. *Mémoire dans les Ann: Inst. Pasteur*. Paris oct. 1928, 42.
- LAZARUS-BARLOW W. S. and PARRY R. N. — The brain and immunity reactions to Jensens rat sarcoma. *Brit. Journ. Exper. Pathol.* 1923, IV, 80.
- MURPHY et STURN. — Homoplastie and heteroplastie tumor grafts in the brain. *J. Am. Med. Assœ.* 1922, 79.
- id. Conditions determining the transplantabilify of tissues in the brain. *J. Exp. Med.* 1923, 28.

VI. Syst. Rétic-endothélial

- BIACH P. und WELTMAN. — *Wien. Klin. Wochenschr*, 1913, 16.
- BORCHI (B.). — *Tumori*, Milan. 1929, 15 (2^e série) 3, p. 289-305.
- BRAUNSTEIN A. — *Zeifsch. f. Krebsf.* Berlin 14 Août 1931, 34, 2-3, p. 230-33.
- GRÜDA B. E. — *Klin. Woch*, 1928, VII, 27.

- BRUDA (E). — V'erhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Berlin, avril, 1929, 28, p. 255-263.
- FOULDS. — Resistance to the growth of Transplantable Tumours. I
The Influence of vital staining en Induced Resistance. *Brit. J. Exp. Path.* 12, p. 45, 1931.
- II. The Influence of Dyestuffs and of Colloïds on Natural Resistance. *Id.* p. 108.
- HAAGEN E. — *Klin. Wochenschr.* 1927, 6.
- LIGNAC G. O. E. and KREUZWENEDICH von dem BORNE. — *Nederl. Tijds. v. Geneesk.* 1927, t. XXI, 1302.
- LÖWENTHAL H. und WIBEAU. — Untersuchungen über die Filtrierbarkeit von Säugetiertumoren. *Zeitechr. f. Krebsf.* 1930, 36.
- LUDFORD R. J. — Resistance to the growth of transplantable tumours. *Brit. Journ. of Exper. Pathol.* 1931, 15, p. 108-113 et p. 45-49.
- MUNCK. — Ueber den Einfluss von Vital-trypanblauspeicherung auf das Wachstum von verimpften Mäusecarcinom und sarcom. *Zeitsch. f. Krebsforsch.* 26, p. 377, 1928.
- OSER E. G. und E. E. PRIEBRAM. — Über die Bedeutung der Milz in dem an malignen Tumoren erkrankten Organismus. *Zeitschr. f. Exper. Pathol.* 1913, XII, 295.
- PSAROMITAS (D.). — *Zeitschrift f. Krebsf.* Berlin, sept. 1929, 30, 1, p. 77-105.
- VOLTERRA (M.). — *Zeitschr. f. Krebsf.* Berlin, fév. 1932.
- WATERMAN N. — La cytolysé des cellules cancéreuses et sa régulation réticulo-endothéliale. *Le Cancer*, 1928, IV. 281.

Rôle du Lymphocyte dans la résistance et l'immunité

- BRISTOL L. D. — *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1919, LXXII, 1048.
- BONNIN H. — *Bull. de l'Assoc. franç. p. l'Etude du Cancer*, 1923, XII, 429.
- KELLERT E. — *Journ. Cancer. Res.* 1921, VI, 41.
- LØPER M. and TURPIN R. — *Ann. de Med.* 1924, XVI, 237.
- RELS et BUSCH. — *Zeitschr. für. Krolsfetsch.* 1931-34 (Ray X).
- MURPHY et MORTON, — *J. Exp. Med.* 1915, 22.
- | | | | |
|------------------|------|------|-------------|
| Idem et NAKAHARA | Idem | 1920 | 31 |
| Idem | Idem | 1921 | 33 |
| Idem TAYLOR | Idem | 1918 | 28 (Ray. X) |
- MURPHY. — A propos des réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer. *Bull. Ass. fr. étude cancer.* Congrès Juin 1923.
- Idem et HUSSEY, STURM, NAKAHARA. — *J. Exp. Med.* 1923, 33
- Idem. LIN et STURM (R. X.)
- | | | | |
|-----------------------|------|------|------------|
| | Idem | 1922 | 35 |
| Idem et STURM | Idem | 1923 | 38 |
| Idem, MAISIN et STURM | Idem | 1923 | 38 (R. X.) |
- MURPHY J. B. — The lymphocyte in résistance to tissue grafting, malignant disease, and tuberculous infection : and experimental

- study. *Monographs of the Rockefeller Inst. for Med. Res.* N° 21, 1926. (Bibliographie complète).
- MOTTRAM et RUSS. — *S. Proc. Roy. Soc. London.* Séries B, 1917-19. 90.
- PRIME F. — *Journ. Cancer Res.* 1920, V, 82, 105.
- SITTENFIELD M. J. — *Journ. Can. Res.* 1917, II, 151. — 1918, 33, 465. — 1919, 6, 57.
- WOGLOM. — *Journ. Cancer Res.* 1919. 4, p. 379.
- WOOD. — *Jour. Amer. Med. Assoc.* 1925, 34, 4.

IX. Greffes hétérogènes dans les Sarcomes des Oiseaux

- A. FUJINAMI and K. SUZUE. — *Trans. Japan. Pathol. Soc.* 1929. 19.
- GYE W. E. — *Brit. Journ. Exper. Pathol.* 1931, 12.
- M. J. A. DES LIGNERIS. — *Am. J. of Cancer.* 1932, 16.
- PURDY. — *British Journ. of Experim Pathology*, plusieurs mémoires. — tome 13 — 193s t. 14 — 1933.

(X) Affinités hématologiques

- DOBRZANIECKI. — Homoiotransplantation and several bloodgroups. *Ann. of Surgery*, 1929. 40.
- DYKE. — On bloodgrouping and its clinical application. *The Lancet*, 1922, 579.
- HIRSZFELD, HALLER et LASKOWSKI. — Ueber gruppenspezifische Differenzierung der Normal und Krebsgewebe. *Zeits : f. Imm. forsch.* 1929, 64, p. 61-80.
- id. Ueber serologische Eigenschaften der Neubildungen. *Idem.* p. 81-113.
- THOREK. — Des affinités sanguines entre les animaux et de leur importance dans les greffes glandulaires. *Revue française d'Endocrinologie* (Juin 1924).

VII. Immunité et Résistance Etudes Sérologiques — Mécanisme

- BOGOMOULETS A. and NEUMAN I. — Influence of cytotoxic serum on development of cancer. *Testnik Microbiol i Epidemiol.* 1926, VI, 33. Analyse. dans *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1927, IVXXIX, 259.
- BULLOCK F. D. and ROHDENBURG G. L. — The relation of induced cancer immunity to tissue growth and tissue degeneration. *Journ. Canc. Res.* 1917, ii, 455.
- id. Fluctuations in induced immunity to transplanted tumours. *Journ. Cancer Res.* 1920, v, 118.
- id. Splenectomy exerts no appreciable influence upon immunity against transplanted tumors. *Ibid.* 465.
- GASPARI W. — Trois mémoires. *Zeitsch. f. Krebsf.* 1923, 19, 74. 1924, 21, 131, 1926, 24, 15.
- EASTWOOD. — Systematic influence in immunity and Cancer. *Journ. of Hygiens.* 1930, p. 267.

- FLEISHER M. S. — Immunity and tissue transplantation. The influence of immune serum. *Journ. Med. Res.* 1918-19, n. s., XXXIV, 1.
- HAMANO J. — On so-called natural immunity of animals against malignant tumour. *Trans. Japan. Pathol. Soc.* 1929, 19, p. 707.
- HOLMAN. — Proteinsensibilization in iso grafting. *Surg. gyn. and Obstet.* 1924, 38, 100.
- ITAMI S. — 2 mémoires. *Journ. Cancer Res.* 1919, IV, 23 et 1926, p. 115.
- KROSS. — *J. of. Canc. Research.* 1921.
- LAMBERT. R. N. The influence of mouse-rat parabiosis on the growth in rats of a transplantable mouse sarcoma. — *Journ. Exper. Med.* 1911, XIII, 257.
- LAZARUS-BARLOW. U. S. and PARRY R.H. — The spleen and immunity reactions to Jensen's rat sarcoma. *Hid* 247.
- Idem. The liver and certain other tissues in relation to acquired immunity towards Jensens rat sarcoma. *Hid.* 1924, v, 34.
- LUMSDEN Thomas Tumour immunity. *The Am. Jour. of Cancer.* 1931. Vol. 15. p. 563.
- MURPHY. — Factors of résistance to heteroplastic tissue-grafting. *Journ. of Exp. Méd.* 5, 1914.
- Idem. Heteroplastic tissue grafting effected through Roentgen-ray lymphoid destruction. *J. Am. Méd. Assn.* 1914, 62.
- PICCALUGA N. — Ricerche sperimentali sul problema dell'immunità nei tumori. *Tumori*, 1924, X, 381.
- PERACCHIA. — La citolisi in oncologia *Tumori* anno XXII, 1926.
- REEKE T. — Ueber den Einfluss der Milz auf das Tumor-Wachstum bei weissen Mäusen. *Münch. med. Woch.* 1930, 77.
- SORDELLI A. FISCHER. N. WERNICKE R. PICO. C. — Sur les anticorps hétérogénétiques. *Comptes rend. Soc. de Biol.* 1921, XXXIV, 173.
- TSURUMI M. — On sarcoma immunity in mice *Journ. Pathol. and. Bacteriol.* 1915-16, XX, 76.
- Idem. A serological investigation of heterologous immunity to malignant tumours of the mouse and rat. *Hid.* 214.
- Idem. A contribution to the study of amboceptors and receptors. Second communication on heterologous immunity to malignant mouse tumours. *Journ. of. Hyg.* 1915-17, XV, 352.
- Idem. On the distribution of the immune stage in mice. *Journ. Cancer Res.* 1916, II 373.
- WEIL R. — Attempts at passive immunization against rat sarcoma. *Zeits. f. Krebsf.* 1913, XIII, 538.
- id. A study of the serum factor in tumor immunity. *Journ. Can. Res.* 1916, I, 389.
- YOSANO H. — Immunological studies on the malignant tumour. *Trans. Japan. Pathol. Soc.* 1929, 19, p. 717.
- YAMAGIWA, MORIMOTO, TSUKAHARA. — Experimentelle studien über die Antikörper Bildung gegen das Impfcarcinom bei der Maus. *Trans. Japan. Pathol. Soc.* 1930, 20, p. 623-630.
-

Table des Matières

	Pages
Introduction	7
Division du travail.....	9
Historique des tentatives de greffes hétérologues.....	10
La Stroma-réaction. Les réactions cellulaires dans les tumeurs en régression spontanée et au cours de l'Immunité naturelle ou provoquée contre la greffe.....	22
Rappel de quelques notions fondamentales sur la biologie générale des greffes des tissus normaux.....	33
Cas dans lesquels l'Immunité vis-à-vis de la greffe néoplasique hétérogène reste nulle ou moins marquée.....	44
Les réactions du système réticulo-endothélial dans les greffes hétérologues.....	51
L'Immunité dans les greffes hétérologues.....	58
Etude synthétique	64
Les difficultés techniques actuelles et l'avenir des hétérogreffes du cancer.....	83
Conclusions	96
Index bibliographique	98

VU : *Le Doyen*

P^r BALTHAZARD

VU : *Le Président*

P^r MAUCLAIRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY
